Leucemias Agudas

Coordinadores:
Cranco, Santiago
tagocranco@gmail.com

Dick, Hernán
hernandick_29@yahoo.com.ar

Autores:
Agriello, Evangelina
Cazap, Nicolás
Dourisboure, Ricardo (†)
Fernández, Isolda
Ferrari, Luciana
Fischman, Laura
Funes, María Eugenia
Giménez Conca, Alberto
González, Jacqueline
Lang, Cecilia
Mela Osorio, María José
Moirano, María Mercedes
Oliveira, Natalia
Rey, Irene
Riccheri, Cecilia
Zanella, Lorena

Dejamos expresa constancia de que la confección de esta guía ha contado con el invalorable aporte, dedicación y entrega de la Dra. Moira Lluesma Goñalons (†) , por siempre en el recuerdo de este equipo de trabajo.

Índice

Leucemia linfoblástica aguda 329
Linfoma linfoblástico 359
Leucemia mieloide aguda 363
Leucemia promielocítica aguda 379
Situaciones especiales 391

Las categorías de evidencia y consenso de esta guía son, en su mayoría, categoría 2A y 1.

Declaración de conflictos de interés:
Los auotores declaran que no poseen conflictos de intrés para la redacción de estas guías.

Abreviaturas

6MTP: 6-mercaptopurina.
AD: altas dosis.
AloTCPH: trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.
AutoTCPH: autotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas.
AraC: citarabina.
ATO: trióxido de arsénico.
ATRA: ácido transretinoico
AYA: adolescentes y adultos jóvenes.
BMO: biopsia de médula ósea.
CFM: citometría de flujo multiparamétrica.
CID: coagulación intravascular diseminada.
CTG: estudio citogenético.
DNR: daunorrubicina.
EMR: enfermedad mínima residual.
FISH: inmunofluorescencia in situ.
GO: gentuzumab ozogamicin.
IDA: idarrubicina.
IT: intratecal.
ITK: inhibidores de tirosina kinasa.
LA: leucemias agudas.
LCR: líquido céfalo raquídeo.
LLA: leucemia linfoblástica aguda.
LLB: linfoma linfoblástico.
LMA: leucemia mieloblástica.
LMC: leucemia mieloide crónica.
LPA: leucemia promielocítica.
MC: malformaciones congénitas.
MO: médula ósea.
MPAL: leucemias de linaje ambiguo.
MTT: mitoxantrona.
MTX: metotrexato.
NOS: no especificado de otra manera.
OMS: Organización Mundial de la Salud.
PAMO: punción aspiración de médula ósea.
Ph (-): Philadelphia negativa.
Ph (+): Philadelphia positiva.
PL: punción lumbar.
PS: performance status.
QT: quimioterapia.
RC: remisión completa.
RC1: primera remisión completa.
RCi: respuesta incompleta.
RIC: condicionamiento de intensidad reducida.
RMC: respuesta molecular completa.
RMM: respuesta molecular mayor.
RMN: resonancia magnética nuclear.
RMol: remisión molecular.
RQ-PCR: reacción en cadena de la polimerasa, método cuantitativo en tiempo real.
RR: riesgo de recaída.
R/R: recaído/refractario.
RT: radioterapia.
RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa cualitativa.
Rx: radiografía.
SDC: síndrome de diferenciación celular.
SG: supervivencia global.
SLC: síndrome de liberación de citoquinas.
SLE: supervivencia libre de eventos.
SLL: supervivencia libre de leucemia.
SLR: supervivencia libre de recaída.
SLT: síndrome de lisis tumoral.
SNC: sistema nervioso central.
SP: sangre periférica.
TAC: tomografía axial computada.
TMO: trasplante de médula ósea.

Leucemia linfoblástica aguda

Índice

Introducción 331
LLA en adultos 336
LLA en Pediatría 345
Anexo LLA Tratamiento en Pediatría 350
Anexo LLA Tratamiento en adultos 352
Bibliografía 357

1. Introducción

El objetivo de esta guía es poner a su alcance, los lineamientos generales y situaciones particulares que hacen al diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las leucemias agudas (LA) pediátricas y del adulto.
Denominamos leucemia linfoblástica aguda (LLA) a un grupo de enfermedades neoplásicas que resultan de la proliferación clonal de linfoblastos, que infiltran médula ósea, diferentes órganos y/o sistemas.
La incidencia de nuevos casos es de 1,6/100.000 individuos por año (USA).
Se caracteriza por tener una distribución bimodal con un primer pico en pacientes menores de 20 años y el segundo a partir de los 45 años de edad. Representa el 75-80% de las leucemias agudas en edad pediátrica, predominando entre los 2 y 5 años.
La probabilidad de supervivencia libre de leucemia (SLL) y supervivencia global (SG) a largo plazo en el grupo pediátrico es ± 70% y en adultos es 30-40%. En el subgrupo de adolescentes y adultos jóvenes (AYA 15-39 años) los resultados son similares a los de pacientes pediátricos cuando se aplican protocolos basados en esquemas pediátricos.

Tabla 1. Clasificación OMS. Revisión 2016 de leucemias agudas

Leucemia/linfoma linfoblástico B
-Leucemia/linfoma linfoblástico B, no especificado de otra manera -Leucemia/linfoma linfoblástico B con alteraciones genéticas recurrentes -Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(9;22)(q34.1;q11.2);*BCR-ABL1* -Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(v;11q23.3); reordenamiento *KMT2A* -Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(12;21)(p13.2;q22.1); *ETV6-RUNX1* -Leucemia/linfoma linfoblástico B con hiperdiploidía -Leucemia/linfoma linfoblástico B con hipodiploidía -Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(5;14)(q31.1;q32.3); *IL3-IGH* -Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(1;19)(q23;13.3); *TCF3-PBX1* *Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico B, BCR-ABL1-like* *Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico B con iAMP21*
Leucemia/linfoma linfoblástico T
Entidad provisional: leucemia linfoblástica de célula T precursora temprana *Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico de células NK*

2. Evaluación clínica y diagnóstico

- **Cuadro clínico:** anemia, sangrados, fiebre, dolores óseos (frecuentes en pediatría), hepatoesplenomegalia, adenomegalias y síntomas neurológicos.
- **Hemograma completo y frotis de sangre periférica (SP).**
- **Punción aspiración de médula ósea (PAMO).**
  - o Morfología y citoquímica: extendidos de médula ósea (MO) con tinción May-Grünwald-Giemsa para evaluar morfología. Los linfoblastos muestran positividad frecuente ante la reacción de P.A.S con patrones de gránulos finos o gruesos, en bloque o lacunar y negatividad para la mieloperoxidasa, cloroacetoesterasa y sudan black.
  - o Inmunofenotipo.
  - o Estudios citogenéticos.
  - o Estudios moleculares.
- **Biopsia de médula ósea (BMO)**. En caso de no obtener MO (aspirado seco) o MO no representativa, se debe realizar una biopsia para confirmar el diagnóstico y realizar los estudios morfológicos.
  Para el resto de las técnicas (citometría de flujo, citogenética convencional, inmunofluorescencia in situ [FISH], biología molecular), si hay blastos en número significativo (> 20%), se pueden evaluar en SP.
- **Evaluación de hemostasia:** APTT, TP, TT, fibrinógeno, DD, PDF y ATIII (dosar ATIII si es posible previo al uso de asparaginasa).

- **Evaluación química general**: LDH, uricemia, glucemia, uremia, creatininemia, hepatograma, ionograma, proteinograma, Ca, P, serologías pre-transfusionales, grupo y factor. Test de embarazo en mujer en edad fértil.
- **Evaluación del líquido céfalo raquídeo (LCR)**: examen fisicoquímico, citológico y citometría de flujo.
- **Examen de fondo de ojo.**
- **Estudio por imágenes**
  - o Radiografía (Rx) / Tomografía (TAC) de tórax y senos paranasales.
  - o Ecografía abdómino-pelviana y testicular: según semiología.
  - o Ecocardiograma: fracción eyección ventricular izquierda.
  - o TAC/Resonancia magnética (RMN) cerebro: en caso de signos-síntomas neurológicos, en pediatría priorizar RMN.
  - o Rx de mano izquierda y de columna lumbar (pediatría).
  - o Evaluación odontológica y psicológica.
- **Estudio de histocompatibilidad:** al diagnóstico en población adulta y en alto riesgo pediátrico, pre transfusión de glóbulos rojos o post 15 días si el producto no fue leucodepletado.

Recordar siempre:
- **Evaluación del sistema nervioso central (SNC) (ver LLA y SNC).**
- **Evaluación testicular.**
- **Mujeres en edad fértil: prueba de embarazo, consulta ginecológica sobre fertilidad e inhibición del ciclo menstrual.**
- **Hombres: evaluar criopreservación de semen**

La infiltración blástica en MO o SP requerido para el diagnóstico es > 20% (OMS 2016).

3. Técnicas de estudio

a) Fenotipo inmunológico en SP o MO e índice de ADN: la citometría de flujo multiparamétrica (CFM) define el linaje celular comprometido. Sustenta la evaluación de la enfermedad mínima residual (EMR). Se utilizan combinaciones de 4 a 8 o más proteínas evaluadas en simultáneo con citómetros de flujo de 4 o más fluorescencias (**Tabla 2**).

TABLA 2.

1° Panel inicial (Euroflow): Leucemias							
CyCD3	CD45	CyMPO	CyCD79a	CD34	CD19	CD7	mCD3

En las **Tablas 3 y 4** presentamos la clasificación inmunológica de las neoplasias de precursores linfoides.

Tabla 3. Clasificación inmunológica de las neoplasias de linfoblastos B

Línea B	Estadio	Expresión fenotípica	Considerar	Asociación genética
Precursor B CD19(+) CD22(+) CD79a(+) HLA-DR(+)	**Pro B**	CD10(-) CD34(++) CD20(-) TdT(++)	7.1 CD15 CD65 CD38 CD81 índice ADN	t(v;11q23.3) rearreglo MLL (KMT2A) t(4;11)
	Común	CD10(+++) CD34(+) CD20(-/+) Cadena μ(-) TdT(++)	CD58 CD123 CD66c CD38 CD81 CD11b CD9 CD13 CD33 CD52 CD24 CD21 índice ADN eosinofilia	t(9;22)(q34.1;q11.2) (BCR-ABL1); t(12;21)(p13.2;q22.1) (TEL-AML1/ETV6-RUNX1); t(5;14)(q31.1;q32.3) (IL3-IGH); hiperdiploide, hipodiploide
	Pre B	CD10(+) CD34(-) CD20(+) cadena μ + TdT++	CD58 CD123 CD66c CD38 CD81 CD11b CD9 CD13 CD332 CD24 CD21 índice ADN	t(1;19)(q23;p13.3); E2A-PBX1 (TCF3- PBX1)
Madura B (ver sección linfomas)	CD20(+) TdT(-) CD10(+) CD34(-) K(+) o λ(+)		CD38 CD81 bcl2	rearreglo de MYC t(8;14), t(2;8), t(8;22)

Tabla 4. Clasificación inmunológica de las neoplasias de linfoblastos T

Línea T	Estadio	Expresión fenotípica	Considerar
Precursor T CD7(++) CD3c(+) CD3m(-/+) débil	Pro T (T I)	CD2(-) CD5(-) CD8(-) CD4(-) TDT(++) CD34(+/-)	CD44 CD127 CD10 CD45RA CD38 CD13 CD33 CD56 CD117 índice de ADN
	Early T	CD5(+) débil CD8(-) CD1a(-) CD2(-) TdT(+)	
	Pre T (T II)	CD2(+) y/o CD5(+) y/o CD8(+) CD1a(-) mCD3(-)	
	Intermedia o cortical T (T III)	CD1a(+) CD34(-) CD4(+) CD8(+) CD3m(+)	
Madura T (T IV) CD7(++) CD3c(+) CD3m(+)	Madura T	CD3m(+) CD1a(-) TCRαβ(+) o TCRγδ(+)	

Índice de ADN: es el estudio de la ploidía por citometría de flujo. Se clasifican a los pacientes en los siguientes grupos con implicancia pronóstica:

- <0,8: menos de 44 cromosomas (hipodiploidía)
- 1: dotación diploide, 46 cromosomas
- 1-1,09: entre 47-50 cromosomas (baja hiperdiploidía)
- 1,10-1,44: entre 51-67 cromosomas (alta hiperdiploidía)
- >1,44: casi tetraploidía (68-94 cromosomas)

b) Perfil citogenético-molecular

Definen grupos de riesgo y determinan la conducta terapéutica.

Para el estudio citogenético se realiza cultivo de la muestra donde la enfermedad esté mejor representada (MO, SP con >20% de blastos) y bandeo G, seguido del análisis cromosómico para determinar el cariotipo. Los métodos moleculares más utilizados son la reacción en cadena de la polimerasa cualitativa (RT-PCR) y FISH, que permiten la búsqueda de los genes de fusión BCR-ABL1 (p190 y p210) y ETV6-RUNX1 (TEL-AML1), y rearreglos de los genes TCF3 (E2A) y KMT2A (MLL).

Se debería solicitar la determinación de BCR-ABL1 en todos los pacientes con LLA-B y T, y búsqueda de rearreglos del gen KMT2A (MLL) y ETV6-RUNX1 (TEL-AML1) en los pacientes pediátricos. Dada la promiscuidad de este gen, la técnica de elección para el estudio de rearreglos de KMT2A es FISH con sondas de breakapart.

Tabla 5. Alteraciones citogenéticas y/o moleculares: correlato con inmunofenotipo, edad y pronóstico.

Citogenético	Gen/Rearreglo génico	Linaje LLA	Frecuencia en adultos	Frecuencia en niños	Riesgo
Hipodiploidía (<44cr)	-	B	2%	1%	Alto
t(9;22)(q34.1;q11.2)	BCR-ABL1	B (raro T)	25%	3%	Alto Desfavorable
Rearreglos de 11q23.3- t(4;11) (q21; q23.3)	MLL	Pro-B	10%	8% (80% en < de 1 año)	Alto
t(5;14)(q31.1;q32.3)	IL3-IGH	B (con hipereosinofilia)	<1%	<1%	Alto
iAMP21 (amplificaciones de RUNX1)	-	B común, pre-B	raro	2% (~9 años)	Alto
Hiperdiploidía alta (51-65 cr)	-	B	7%	25%	Bajo
t(12;21) (p13.2;q22.1) (críptica)	ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)	B común, pre-B	2%	22%	Bajo

t(1;19)(q23;p13.3)	TCF3-PBX1 (E2A-PBX1)	Pre-B	6%	3%	Bajo
t(1;14)(p32;q11.1)	TCRAD-TAL1	T	12%	7%	Alto
t(10;14)(q24;q11.1)	TCRAD-HOX11	T	8%	1%	Alto
t(5;14)(q35;q32)	TLX3-BCL11B	T	1%	3%	Alto

***NOTA**: Las alteraciones que no se encuentran en los grupos de alto o bajo riesgo se consideran de riesgo estándar o intermedio. Las LLA-T deben ser consideradas siempre de alto riesgo, con excepción de LLA T cortical no hiperleucocitaria.*

LLA en adultos

A- Factores de riesgo

1. Edad: clásicamente se ha definido a aquellos adultos con edad > 30 años como de peor pronóstico en relación a los menores de 30 años. Actualmente subdividimos a los adultos en tres grupos etarios: AYA (15-39 años), adultos (40-60 años), añosos (>60 años). A mayor edad existe peor pronóstico. La mayor proporción de alteraciones citogenéticas y moleculares tendrían un papel preponderante.

2. Recuento de leucocitos: se ha definido como de peor pronóstico los recuentos > 30.000/mm^3 para la línea B y > 100.000/mm^3 para la línea T.

3. Inmunofenotipo: en las LLA B, aquéllas proB, serían de peor pronóstico; se asocian con la presencia de rearreglos en 11q23.3 (ver **Tabla 4**). Las LLA T presentan un peor pronóstico a excepción de las de tipo cortical.

4. Citogenético/molecular: determinadas alteraciones citogenéticas y/o moleculares tienen impacto pronóstico y definen grupos de riesgo (**ver Tabla 4**).

La t(12;21)(p13.3;q22.1)/ETV6-RUNX1(TEL-AML1) es críptica y no se evidencia en un estudio citogenético por bandeo G, por lo tanto considerar FISH o PCR. Representa buen pronóstico.

Los pacientes con hiperdiploidía (51-65 cromosomas) presentan buen pronóstico. Dentro de esta última categoría, la ganancia de los cromosomas 4, 10, 17 y 18 está asociada con mejores resultados.
La hipodiploidía es rara en LLA. Por debajo de 44 cromosomas el pronóstico es desfavorable y es peor cuanto menor sea el número de cromosomas.
Es importante distinguir cuando una población hiperdiploide corresponde a una duplicación de una línea celular casi haploide (<30 cr), donde se observa un patrón de pérdidas y ganancias de cromosomas característico. El pronóstico es malo cuando es hiperdiploide debido a este fenómeno.
La amplificación intracromosomal del cromosoma 21 (iAMP21), en general se presenta como un marcador que reemplaza al cromosoma 21 y es evaluada por FISH con sondas específicas para RUNX1. El pronóstico es desfavorable, aunque obtiene RC con tratamientos intensivos. Es muy rara en adultos.
La t(17;19)(q22;p13)/TCF3-HLF es una variante rara de la t(1;19), a diferencia de ésta, tiene un pronóstico muy adverso aún con los tratamientos actuales.
La deleción/rearreglo de 9p tiene pronóstico variable, dependiendo de los genes que son afectados, entre ellos CDKN2A y CDKN2B, PAX5 y JAK2.
Otro factor que otorga mal pronóstico es la presencia de rearreglos del gen IGH, con mayor incidencia en el grupo AYA (10%) que en los niños (<3%).
Las **LLA Ph like** están caracterizadas por un perfil de expresión génica similar a las LLA Philadelphia positivas (Ph +) aunque no poseen el rearreglo BCR-ABL. Alcanzan al 50% de las LLA-B que no se encuentran en los grupos de bajo ni alto riesgo, que no presentan la t(1;19) ni rearreglos de IGH, y son mutuamente excluyentes con el resto de las alteraciones de la tabla. La presencia de alrededor de 100 genes diferentes involucrados plantea un desafío para el diagnóstico. La detección de CRLF2 por citometría de flujo sirve para identificar un porcentaje significativo de pacientes Ph-like, y podría incluirse en los paneles de diagnóstico de LLA-B. Deleciones o mutaciones puntuales en IKZF1 (IKAROS), gen supresor de tumores, se asocian frecuentemente a LLA Ph (+) y a LLA Ph Like. Actualmente se podrían dividir en dos subgrupos: 1) aberraciones que provocan desregulación de kinasas (PDGFRB, ABL1, ABL2, CSF1R) que podrían responder a los inhibidores de tirosina kinasas (ITK); y 2) aberraciones o mutaciones en los receptores de citoquinas, en JAK o RAS (CRLF2, EPOR, JAK, RAS) que podrían responder a inhibidores de JAK.
En los pacientes con LLA-T que presenten t(5;14)(q35;q32)/HOX11L2 o HOX11 positivas es aconsejable la búsqueda de amplificaciones del gen de fusión NUP214-ABL1 con actividad de tirosina kinasa, ya que podrían beneficiarse con el uso de ITK. Esta alteración fue hallada aproximadamente en el 6% de las LLA-T, con predominio de pacientes masculinos de una edad media de 15 años.
El gen TAL1 ubicado en el cromosoma 1 codifica un factor de transcripción hematopoyético. La alteración del gen TAL1, ya sea a través de la translocación cromosómica o una deleción específica del sitio, se ha descrito hasta en un 30% de las LLA-T. Se asocia con más frecuencia al sexo masculino, adolescentes y

recuento elevado de glóbulos blancos. Es posible evaluar EMR a través del gen de fusión SIL/TAL1.
La **leucemia T-temprana** (LET) presenta características fenotípicas y genéticas únicas las cuales refieren que se trata de una célula T temprana que conserva rasgos mieloides. Presentan con frecuencia mutaciones en FLT3.

5. Respuesta a la inducción: un rápido descenso de blastos en SP (día +8) con la prefase de corticoides y/o MO (día +15), así como alcanzar remisión completa (RC) al final de inducción definen riesgo en algunos protocolos, principalmente en los basados en esquemas pediátricos. Si bien en adultos no está completamente definida la importancia de la evaluación intermedia (día +8 y/o día +15), es recomendable su utilización en pacientes del grupo AYA.
6. EMR: la detección de EMR se puede realizar por CFM 4-8 colores y/o biología molecular si tuviera un marcador genético.
En nuestro país, el método cuantitativo en tiempo real (RQ-PCR) se realiza para p210-p190, IgH y TCR.
En los protocolos de tratamiento pediátrico tipo BFM, se contempla la evaluación de EMR al día +15 de inducción y su resultado modifica conducta. Posteriormente en día +33 de la inducción (en evaluación) y a la semana 12. En adultos mayores a 39 años, no está establecido modificar conducta terapéutica con la evaluación de EMR al día +15 de la inducción.

La mayoría de los grupos coinciden en realizar la evaluación en la semana 4-6 de inducción y en la semana 11-16; la evaluación posterior queda sujeta a definición del protocolo terapéutico. EMR negativa se define como enfermedad no detectable por CFM con sensibilidad 0,01% (10^{-4}).
La muestra de elección tanto para CFM como RQ-PCR/IgH-TCR es médula ósea; y los anticoagulantes heparina/EDTA y EDTA respectivamente.

B- Estratificación de riesgo:
Estratificación de riesgo citogenético-molecular

- Riesgo alto: (si cumple cualquiera de los siguientes)
  - Cariotipo hipodiploide
  - Rearreglos 11q23.3 (KMT2A - previamente MLL)
  - t(9;22). BCR-ABL1 Ph (+)
  - *Ph like (provisional)*
  - Cariotipo complejo (5 o más alteraciones)
  - iAMP21 (amplificaciones de RUNX1)
- Riesgo intermedio: si no cumple ninguno de los anteriores.

Grupos de riesgo para direccionar tratamiento (adaptado de protocolos pediátricos tipo BFM).

- Riesgo intermedio:
  - < 30 años
  - Inmunofenotipo B no proB y cortical T
  - Leucocitos < 30.000/mm^3 en B y < 100.000/mm^3 en T
  - Ausencia de cualquier alteración citogenética-molecular de alto riesgo.
  - Buena respuesta a corticoides al día 8 (menos de 1.000 blastos/ mm^3 en sangre periférica) (en AYA).
  - Medulograma al día +15: M1 o M2 (M1: <5% blastos, M2: 5-20% blastos)
  - Citometría de flujo al día +15: < 10% blastos
  - Medulograma día +33: M1.
  - Citometría de flujo día +33: <0.01 (en evaluación)
- Riesgo alto:
  - ≥ 30 años
  - Inmunofenotipo proB, inmunofenotipo T (salvo cortical)
  - Leucocitos >30.000/mm^3 en B y > a 100.000/mm^3 en T
  - Presencia de alguna alteración citogenética-molecular de alto riesgo.
  - Mala respuesta a corticoides al día 8 (más de 1.000 blastos/mm^3 en sangre periférica) (en AYA).
  - Medulograma al día +15: M3 (M3: >20% blastos)
  - Citometría de flujo al día +15: > 10% blastos.

- o Medulograma día +33: M2 o M3.
- o Citometría de flujo día +33: >0.01 (en evaluación)

En adultos, la respuesta a corticoides en SP al día +8 y la evaluación de EMR al día +15 no están totalmente definidas para cambiar la terapéutica.

La evaluación de EMR al fin de la inducción está cobrando mayor preponderancia en la estratificación de riesgos y también en la selección de candidatos a trasplante alogénico (AloTCPH).

C- Tratamiento

Se consideran adultos a los pacientes mayores de 15 años con LLA Ph (-). Se utilizan tratamientos basados en esquemas tipo BFM o el esquema HyperCVAD-AD MTX-AraC (**Tabla 6**).

Tabla 6. Enfoque terapéutico en LLA Ph (-)

LLA Ph (-)	15-39 años (AYA)		Poliquimioterapia (poli QT) basada en protocolos pediátricos*
	≥ 40	≤ 60/65 o sin comorbilidades (apto)	PoliQT *
		> 60/65 y/o con comorbilidades severas (no apto)	PoliQT/ tratamiento NO intensivo

**Evaluar AloTCHP en pacientes con donantes y LLA alto riesgo citogenético, hiperleucocitarios o EMR positiva*

Conocer tempranamente si el paciente cuenta con donante histoidéntico.

Profilaxis del SNC
Todos los regímenes incluyen profilaxis del SNC

1. Adultos (< 60/65 años) Ph (-)

En general los tratamientos se dividen en fases que incluyen inducción (4 a 6 drogas: vincristina, antraciclina, corticoides, asparaginasa, ciclofosfamida, citarabina [AraC] y mercaptopurina [6MTP]); consolidación (metotrexato [MTX] a dosis altas [AD] o dosis fraccionadas de MTX tipo Capizzi, AraC, asparaginasa y 6MP) y mantenimiento prolongado (6MTP continuo y MTX semanal). Todos los esquemas de tratamiento incluyen profilaxis o tratamiento del SNC.

En adultos mayores se logran obtener tasas de RC de hasta el 85-95%, sin embargo, la tasa de recaída sigue siendo alta. La SLL reportada a 5 años es de sólo 30-40%. La mayor tasa de recaída en comparación a los grupos pediátricos, estaría en relación a la heterogeneidad en la biología de la enfermedad, a factores del huésped y a la experiencia de los grupos tratantes.

En el **grupo etario comprendido por los AYA**, diferentes grupos cooperativos de EEUU y Europa han demostrado superioridad en los resultados al tratarse con regímenes pediátricos; mostrando supervivencia libre de eventos (SLE) a 2-5 años de 63-74% vs 30-45 con regímenes de adultos. La mejoría en los resultados con el uso de estos regímenes es atribuida: al uso de mayor dosis acumulativa de drogas citostáticas (esteroides, vincristina y asparaginasa), una menor dosis de agentes citotóxicos y a una terapéutica para el SNC más intensiva, precoz y frecuente. (PETHEMA 964, GRAALL 2003/5, DFCI-01-175, DFCI-00-01, CCG18817, CALGB10403).

El GATLA sugiere realizar para este grupo de pacientes el protocolo pediátrico ALLIC 2010 ramas de riesgo intermedio o riesgo alto según corresponda (ver anexo).

Distintos estudios fueron diseñados para evaluar comparativamente la eficacia de los protocolos tipo BFM e HyperCVAD (aún sin estudios randomizados).

En un meta-análisis de 2012 de 11 trabajos comparativos, se analizaron los resultados de 2489 pacientes

AYA. Los regímenes inspirados en los pediátricos mostraron una reducción significativa de la mortalidad comparado a los regímenes convencionales de adultos (RR 0,59; 95% CI 0,52–0,66). Las RC post inducción y la SLE fueron mayores con los protocolos tipo pediátricos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que no fueron trabajos randomizados y que los resultados en mayores de 20 años fueron cuestionables. Sin embargo, más recientemente el CALGB10403 (inter grupos de Estados Unidos) evaluó en pacientes entre 16-39 años, la rama estándar del protocolo pediátrico COG AALL0232 mostrando mejorías significativas en SLE y SG (comparado con controles históricos), y dichos beneficios se reprodujeron, sin diferencias, en todos los subgrupos de edades (16-20 vs 21-29 vs 30-39 años).

También en el estudio multicéntrico llevado a cabo por DFCI (protocol 01-175 y 00-01), pacientes de 18-50 años se beneficiaron con el protocolo pediátrico con dosis aumentadas de asparaginasa, comparativamente a controles históricos, con un perfil de toxicidad aceptable.

En contrapartida, el MDACC comparó los resultados de los pacientes AYA tratados con el protocolo BFM aumentado con los resultados históricos con el protocolo HyperCVAD. No hubo diferencias en cuanto a tasas de RC, duración de RC ni SG a 5 años. Con el protocolo BFM fueron mayores la hepatotoxicidad, pancreatitis, osteonecrosis y trombosis. Con el hyperCVAD hubo más complicaciones relacionadas a la mielosupresión.

Para los **pacientes aptos entre 40 a 60 años**, el uso de protocolos de poliquimoterapia (poliQT) basados con esquemas de inducción con 4 ó 5 drogas seguidos de intensificación con poliquimioterapia (consolidación /mantenimiento) (CALGB 8811, HyperCVAD MRC UKALL XII/ECOG1993) es un enfoque adecuado.

El GRAAL 2003 (protocolo pediátrico con dosis intensificadas de vincristina, prednisona y asparaginasa) demostró menor SG para > 45 años vs < 45 años (41% vs 66%) y mayor muerte relacionada al tratamiento 23% vs 5%. Por lo tanto, el uso de protocolos con dosis intensificadas tipo pediátrico en pacientes > 45 años de edad, parecería ser muy tóxico.

EL GATLA utiliza el protocolo de riesgo alto 8-LLA-06 para ≥40 y < 60 años (ver ANEXO Tratamiento).

El **Rituximab** parece tener un papel importante en la LLA-B Ph (-). En un estudio reciente, GRAALL 2005/R, se evaluó el papel del rituximab en adultos jóvenes (24-53 años) con LLA-B Ph (-) CD20+. Se enrolaron 209 pacientes, 105 en el grupo de rituximab y 104 en el grupo control. El número total de infusiones de rituximab fue de 16 a 18. Con una mediana de seguimiento de 30 meses, la SLE en el grupo de rituximab fue significativamente mayor que en el grupo control (HR, 0,66; IC 95% 0,45 a 0,98; p=0,04), manteniéndose también esta ventaja en el análisis multivariado. No hubo diferencias en SG. En un análisis de sensibilidad post hoc, se censuraron los pacientes que realizaron AloTCHP en primera RC (RC1), la SLE fue aún mayor en el grupo rituximab (HR, 0,56; IC 95%0,37 a 0,93; p=0,02) y hubo diferencias en SG (HR, 0,55; IC 95% 0,34 a 0,91; p=0,02). De todos modos, se necesitan estudios randomizados para demostrar su utilidad.

2. Adultos > 60/65 años Ph (-)

Estos pacientes tienen una probabilidad menor de obtener RC (14-40%) y de lograr largas SLE y SG (7-12%). La edad por sí misma no es un parámetro suficiente para elegir tratamiento. La decisión terapéutica en cuanto a la intensidad del tratamiento en los distintos grupos etarios, dependerán del performance status (PS), puntaje de comorbilidades y evaluación geriátrica completa; permitiendo la clasificación de los pacientes en "aptos" o "no aptos" para tratamientos intensivos.

El empleo de esquemas de 1ª línea con reducción de dosis de antraciclinas y suspensión de asparaginasa en inducción han logrado disminuir la toxicidad y la muerte temprana. La intensificación del tratamiento post inducción es bien tolerada en este grupo etario permitiendo la incorporación de asparaginasa, MTX y AraC en consolidación.

El GATLA propone la rama de muy alto riesgo (MAR del protocolo 8-LLA-06) para el tratamiento de este grupo etario.

En pacientes considerados no aptos para tratamiento intensivo se sugiere tratamiento de soporte con corticoides con o sin vincristina.

3. LLA Ph (+)

La LLA Ph (+) es un subtipo clínicamente distintivo. Representa el 20% a 30% de las LLA en adultos y su

incidencia aumenta con la edad. Está asociada a fenotipo precursor de línea B, co-expresión de marcadores mieloides, leucocitosis y compromiso del SNC.
La presencia del BCR/ABL1 es, en sí mismo, un factor de mal pronóstico. Sin embargo, dos tercios de las LLA Ph(+) presentan alteraciones adicionales a la t(9;22) con probable impacto en los resultados. Las más frecuentes son: doble cromosoma Ph, -7/del(7q), alteraciones en 9p, e hiperdiploidía (>50cr). A éstas se las ha correlacionado, particularmente las tres primeras, con efectos negativos sobre el pronóstico.
De acuerdo al punto de ruptura del gen BCR pueden presentarse distintas isoformas: p190 (m-bcr) en alrededor del 70% de los casos y p210 (M-bcr) el 30% restante. Otras isoformas son casos muy raros. Es importante la identificación del trascripto al diagnóstico para evaluar la EMR posteriormente.
La quimioterapia estándar sola conlleva a una tasa de RC de al menos un 10% más bajo que en Ph (-), con una mediana de supervivencia de alrededor de 8 meses.
El resultado del tratamiento de la LLA Ph (+) ha cambiado considerablemente en los últimos 10 años, alcanzando tasas de SG de 60% a 5 años con la incorporación de ITK en el tratamiento de inducción asociado a poliQT (tipo BFM o HyperCVAD), seguida de AloTCHP. Los ITK han logrado mayor supervivencia sin aumentar la toxicidad, la colecta o el *engrafment*, permitiendo además que un mayor número de pacientes accedan al AloTCHP.
El ITK óptimo para la inducción todavía se desconoce. Existen diferencias farmacológicas entre los inhibidores en cuanto a la potencia de inhibición (nilotinib y dasatinib son más potentes que imatinib), la actividad contra distintas kinasas (dasatinib es activo contra kinasas SRC) y la actividad potencial del ponatinib contra alelos de BCR-ABL polimutados. Sin embargo, no se han realizado estudios de comparación directa. Dasatinib ha demostrado atravesar la barrera hematoencefálica, siendo considerado de elección en caso de compromiso de SNC. Ponatinib ha demostrado cruzar dicha barrera sólo en modelos murinos. Sin embargo, no hay datos de ensayos clínicos para apoyar el uso de ITK como profilaxis dirigida al SNC.
El tratamiento de inducción no está exento de toxicidad. La mortalidad varía con la edad, pero rara vez es menor del 5% y puede ser tan alta como 15% a 20% en las personas mayores. Vignetti y colaboradores fueron los primeros en reportar datos sobre inducción sin QT para LLA Ph (+). Pacientes mayores de 60 años fueron tratados con imatinib (800 mg/día) más prednisolona. La tasa de RC fue del 100%, con mínima toxicidad y una mediana de supervivencia de 20 meses, (y 74% de SG a 12 meses). Sin embargo, no se informaron los resultados a largo plazo ni el tratamiento posterior a la remisión. Estudios similares con dasatinib en pacientes de 18 años o más reprodujeron dichos resultados (RC cercanas al 100% con SG de alrededor de 50% a 20 meses); evidenciando supervivencias significativamente más prolongadas en aquéllos que mostraron EMR molecular negativa al fin de la inducción.
En base a este enfoque, diversos grupos han propuesto disminuir la intensidad de la QT de inducción. El grupo GRAALL publicó datos de 268 pacientes no tratados previamente con LLA Ph (+) comparando imatinib a altas dosis + HyperCVAD de intensidad reducida vs dosis estándar de imatinib + HyperCVAD. Con una mediana de edad de 47 años, la tasa de RC fue mayor en el primer grupo (98% vs 91%; p=0,006), mientras que la tasa respuesta molecular mayor (RMM) fue similar (66% vs 64%). Con una mediana de seguimiento de 4,8 años, la SLE a 5 años y la SG se estimaron en 37,1% y 45,6%, respectivamente, sin diferencia entre ambas ramas. Este enfoque, debe ser considerado sólo bajo ensayo clínico.
Si bien el AloTCHP continúa siendo la terapéutica de elección post-remisión, se están analizando la existencia de subgrupos de pacientes de riesgo más favorable que podrían no necesitarlo.

Tabla 7. Tratamiento en LLA Ph (+)

Paciente	Inducción	Consolidación
Ph (+) 15-39 años **Ph (+) 40-65 años sin comorbilidades**	1. ITK* + QT (Quimioterapia) 2. Ensayo clínico	· AloTCPH (evaluar ITK de mantenimiento) · Sin donante: ITK + QT (evaluar ITK de mantenimiento)
Ph (+) mayores de 65 años o con comorbilidades	1. ITK + corticoides 2. ITK + QT 3. Ensayo clínico	· Continuar tratamiento (evaluar ITK de mantenimiento)

Modificado de NCCN Guidelines versión 1.2016.
**ITK: Imatinib 600-800mg/día - Dasatinib 100-140mg/día*

Solicitar estudio de mutaciones en pacientes con enfermedad resistente (recaída/ refractaria)

Monitoreo de la EMR

Para el monitoreo por RQ-PCR para BCR/ABL1 p190/p210 la muestra de elección es MO con EDTA. Teniendo en cuenta los siguientes puntos de corte:

- Respuesta molecular completa (RMC): ausencia de copias del transcripto BCR/ABL1 con una sensibilidad de 0,01%.
- Respuesta molecular mayor (RMM): ratio BCR/ABL1: ABL1 $\leq$ 0,1% en escala internacional para p210 o la reducción de 3 log para p190.

Es importante realizar dicho estudio en laboratorios estandarizados.

Numerosos trabajos mencionan la importancia de su valoración en la RC1 y a los tres meses ya que tendría valor pronóstico en la supervivencia libre de recaída (SLR) y SG.

4. Seguimiento

El seguimiento durante el mantenimiento debe realizarse con hemograma y química general de acuerdo a lo indicado en el protocolo elegido (inicialmente cada 2 semanas para evaluar toxicidades). La mayoría de los protocolos contempla evaluación de LCR y MO cada 1-3 meses.

Los controles posteriores deben ser realizados cada 1-2 meses el primer año, 3 meses el segundo año y cada 6 meses a partir del tercer año.

En todas las ocasiones se debe incluir evaluación del hemograma y química general. Si bien no existe consenso sobre la periodicidad de la valoración de MO, algunas guías sugieren su realización cada 3 meses los primeros 1-3 años.

5. LLA recaída/refractaria (R/R) del adulto

Las tasas de RC reportadas en ensayos clínicos para pacientes adultos recién diagnosticados con LLA pueden ser mayores del 90% con los regímenes de inducción actuales. Sin embargo, al subgrupo de pacientes refractario a la terapia inicial se le agrega un 30% a 60% de los pacientes que recaerá a pesar de los regímenes de quimioterapia agresivos y mantenimiento.

Actualmente las estrategias terapéuticas en estos pacientes deben incluir AloTCHP. Las tasas de RC luego de una primera recaída con regímenes de rescate son de alrededor del 40% y son, en general, no duraderas con un enfoque de QT sola. Sin embargo, se puede alcanzar una supervivencia a largo plazo de ± 16% con AloTCHP.

Los predictores de respuesta en pacientes recaídos incluyen la duración de la RC1, respuesta a la terapia de rescate inicial, capacidad de ser sometidos a trasplante, estado de la enfermedad en el momento del mismo y la edad del paciente. Los pacientes con EMR negativa al momento del AloTCHP tienen mejor pronóstico.

En caso de recaídas tardías (> a 1 año del tratamiento inicial), se puede considerar utilizar el mismo régimen terapéutico; de lo contrario, un régimen alternativo se considera más apropiado.

Entre las opciones de tratamiento de rescate, esquemas como **FLAG-IDA** producen tasas de respuesta de 39% a 83%, pero con medianas de SLE y SG de 6 (3-38) y 9 (7-38) meses respectivamente.

La **clofarabina** obtuvo en adultos tasas de RC del 31% en combinación con otros agentes (etopósido, ciclofosfamida, citarabina entre otros) con una mediana de SLE de 3 meses (2-28) y una probabilidad de SG a 1 año del 10% (IC95 4-16%). Por el momento no se encuentra aprobada en Argentina para pacientes >21 años, aunque su uso se encuentra extendido.

Se puede considerar un régimen de rescate que contenga **asparaginasa** cuando el paciente no la recibió como parte del tratamiento inicial.

En caso de LLA-T también se puede considerar el uso de **nelarabina** (ya sea sola o en combinación con otros agentes) como una opción terapéutica de rescate. La tasa de RC reportada es del 31% (IC95% 17-48), con una mediana de SLE de 20 semanas (IC95 11-56). Este fármaco no se encuentra disponible aún en nuestro país.

El **blinatumomab** es un anticuerpo biespecífico contra CD3 y CD19 que genera la destrucción de los blastos por medio de los linfocitos T citotóxicos. Ha obtenido recientemente la aprobación acelerada por la FDA

para el tratamiento de la LLA R/R Ph (-) basada en un estudio de fase 2 sobre 189 adultos donde demostró un RC/RCH (RC con recuperación hematológica parcial) de 43% después de dos ciclos de tratamiento. Se encuentra en curso un estudio fase 3.
Debido a su corta vida media y alto *clearence*, blinatumomab se administra en infusión continua durante al menos 4 semanas. Sus principales efectos adversos incluyen síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y diferentes eventos neurológicos (encefalopatía, afasia y convulsiones). El SLC se redujo mediante la modificación de la dosis inicial y la profilaxis con dexametasona, sin afectar el efecto citotóxico. La causa de la toxicidad neurológica no está clara, pero se observa también con otras terapias de células T y puede estar relacionada con una expresión variable de CD19 en el cerebro.
La **vincristina liposomal** fue aprobada por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos con LLA Ph (-) en segunda recaída. Esta indicación se basa en la tasa de respuesta global alcanzada, aunque no se comprobó aún mejoría en la supervivencia. Fue desarrollada para aumentar la exposición al fármaco en las células neoplásicas y reducir al mínimo la neurotoxicidad. En un ensayo de fase 2, 65 adultos con LLA B/T R/R a múltiples líneas fueron tratados con dosis semanales de vincristina liposomal de 2.25 mg/m2. Todos habían recibido vincristina. La respuesta global (RC, RCi y remisión parcial) fue 32%, con una mediana de duración de 23 semanas (rango 5-66) y una mediana de SG de 4,6 meses. El 25% de los pacientes desarrollaron neuropatía grado 3-4.
Es fundamental revaluar el compromiso del SNC y testicular en el momento de la recaída sistémica y reiniciar profilaxis con QT intratecal (IT). A pesar de la profilaxis inicial adecuada, del 2% al 15% de los pacientes tendrán compromiso en el momento de la recaída.
Dosis altas de AraC/MTX sistémico, el tratamiento IT (bisemanal hasta eliminación de blastos o frecuencia determinada según protocolo utilizado) y la radioterapia (RT) son opciones de tratamiento en caso de compromiso de SNC.

6. Nuevas alternativas terapéuticas

1. Inotuzumab ozogamicina (IO): es un anticuerpo monoclonal anti-CD22 unido a calicheamicina (un agente alquilante de ADN). En un ensayo de fase 3, el tratamiento con IO logró una tasa de RC significativamente mayor (80,7% vs 29,4%, p<0,001) que la QT intensiva estándar en adultos con LLA-B R/R.

2. Terapia con células CAR-T: la terapia con células CAR (del inglés *chimeric antigen receptor*) es una opción que ha surgido como una poderosa inmunoterapia dirigida, mostrando respuestas sorprendentes en poblaciones altamente refractarias.
Las células CAR-T son células T del paciente, modificadas genéticamente para identificar y eliminar las células malignas a través de reconocimiento de antígenos específicos de tumor. En LLA-B, las células CAR se dirigen contra CD19 y es una de las terapias de células T más ampliamente estudiada.
Los reportes iniciales en pacientes altamente refractarios muestran tasas de RC de 70-90%, tanto en niños como adultos, aunque con toxicidades significativas como el SLC.
Esta estrategia continúa todavía en desarrollo y se muestra como una opción a futuro.

7. LLA con compromiso extramedular

A. Compromiso del SNC

El compromiso del SNC puede encontrarse al diagnóstico en el 5% de los adultos. Las recaídas aisladas van desde 0% a 11%, mientras que asociado a compromiso sistémico se encuentra en un 1-4% adicional de los pacientes. La mayoría de los pacientes con recidiva aislada en SNC recaerá en la MO también sin el debido tratamiento.
El compromiso del SNC se correlaciona con la presencia de determinados factores:

LDH elevada.
Fenotipo B maduro
Fenotipo T
Ph (+)
Hiperleucocitosis

1. Diagnóstico: la evaluación diagnóstica se basa en el uso de estudios de imágenes y evaluación del LCR (por citología y CFM).

Se define compromiso de SNC como evidencia inequívoca de blastos en el LCR y/o alteración de pares craneales

Los síntomas son variados, y es esencial su correcta interpretación. La evaluación clínica es fundamental para evaluar infiltración parenquimatosa o de pares craneales y debe guiar la elección de los métodos diagnósticos.
La RMN con gadolinio tiene una sensibilidad superior que la TAC y, en consecuencia, es el estudio de elección. Debe realizarse sólo ante la presencia de manifestaciones neurológicas. A pesar de su superioridad, se estima que la tasa de falsos negativos puede ser del 60-65% y la de falsos positivos alrededor del 10%.
El examen del LCR es el estudio más útil en la actualidad. Los hallazgos incluyen aumento de la presión de apertura (>20 cmH_20), hiperproteinorraquia (>50 mg/dl) e hipoglucorraquia (<60 mg/dl) y el aumento de recuento de leucocitos (>5/mm^3).
El examen morfológico se realiza por cytospin, teñido con May-Grünwald-Giemsa. La citología tiene una especificidad >95%, pero una sensibilidad relativamente baja (<50%) y por lo tanto puede ser a menudo falsamente negativo.
La CFM se considera más sensible que el cytospin para la detección de blastos en LCR, con una sensibilidad y especificidad cercanas al 100%. Este método es capaz de diferenciar blastos de células normales/reactivas en una muestra con escasa celularidad y así confirmar el eventual compromiso de SNC. La punción lumbar (PL) debería realizarse por expertos, especialmente la inicial. Es recomendable que, ante la sospecha de PL traumática, no se administre medicación y se repita el procedimiento.
Las muestras se deben colocar en un tubo con un inhibidor de proteasas (Transfix – Citomark) inmediatamente luego de la punción. Considerar que la sensibilidad depende directamente del volumen disponible para el análisis.
Pese a lo dicho, se necesita información adicional para determinar la importancia clínica de la CFM positiva en ausencia de blastos morfológicamente evidentes.
Por lo antes dicho, la PL debe ser realizada al diagnóstico. La hiperleucocitosis >100.000/mm^3, en pacientes con adecuada hemostasia, en ausencia de infección severa, no es una contraindicación para su realización.

2. Profilaxis: en ausencia de una adecuada profilaxis, la recurrencia en SNC se observa en aproximadamente el 30% de los pacientes adultos. La profilaxis estándar se basa en el uso combinado de QT sistémica e IT con o sin RT.
La quimioterapia IT es el método preferido para la profilaxis del SNC. Las drogas utilizadas son MTX y AraC. La combinación de MTX con AraC puede tener efectos aditivos o sinérgicos, asociados a corticosteroides (triple intratecal) para atenuar la aracnoiditis. El número de inyecciones de IT es variable de acuerdo al protocolo utilizado.
La administración sistémica de MTX y AraC en dosis altas, generalmente incluidas en los protocolos de tratamiento, permite concentraciones eficaces en SNC. No hay acuerdo sobre la dosis óptima y el número de ciclos necesarios.
La radioterapia craneal y/o cráneo-espinal puede ser una forma eficaz de terapia dirigida al SNC, aunque a menudo se asocia con efectos adversos tardíos. Con el uso de QT IT y los regímenes de altas dosis de QT sistémica es posible omitir la RT como parte de la profilaxis.

3. Tratamiento: a pesar de una profilaxis adecuada, hasta un 10% de los pacientes pueden recaer en SNC. Si bien las opciones terapéuticas disponibles son las mismas que las utilizadas para la profilaxis, se adoptan estrategias como QT IT más frecuentes (dos a tres veces por semana hasta su negativización o de acuerdo al protocolo) y la intensificación de la QT sistémica. Algunos protocolos contemplan la RT como parte del tratamiento. En caso de recaída aislada en SNC debe administrarse tratamiento sistémico.

B. Compromiso testicular
Se define al compromiso testicular como la evidencia de enfermedad, uni o bilateral, confirmada por biopsia del tejido.

1. Generalidades: a diferencia de la población pediátrica, los reportes sobre compromiso testicular en adultos son infrecuentes.
Este compromiso puede presentarse en forma aislada, como recaída testicular aislada (RTA), o concomitante con el diagnóstico de leucemia aguda. La RTA tiene mejor pronóstico que la recaída aislada medular o combinada.
Se habla de recaída *temprana* cuando ocurre antes de los 18 meses de lograda la remisión, *intermedia* entre18-36 meses y *tardía* cuando es más allá de los 36 meses.
La incidencia de RTA durante la década de1980 era de 5-7%; durante los años 90´ cayó al 3-4% y con los esquemas intensivos de poliQT es apenas del 2% en la actualidad. A diferencia de la recaída aislada del SNC, la RTA tiende a ocurrir más tardíamente; la mayoría lo hace luego de los 3 años de la RC1. Son factores de riesgo para RTA:

Hiperleucocitosis con visceromegalias
Enfermedad voluminosa
LLA-T

2. Clínica: los síntomas consisten en dolor y tumefacción testicular de evolución aguda; si bien el agrandamiento testicular suele ser unilateral, la biopsia frecuentemente confirma el compromiso bilateral.

3. Diagnóstico: es realizado por biopsia del tejido. No es indicación estricta de realizarla en pacientes con leucemia aguda de reciente diagnóstico y signo-sintomatología compatible, pero sí al final del tratamiento de inducción para confirmar la persistencia de enfermedad si no hubo resolución del cuadro.
En casos de RTA, confirmar el compromiso es fundamental, ya sea por biopsia del tejido u orquiectomía.
Se debe realizar ecografía o TAC para descartar otras patologías testiculares (orquitis, torsión, hidrocele, varicocele, etc.).

4. Tratamiento: la RT testicular en forma profiláctica no tiene indicación ya que los regímenes actuales de poliquimioterapia han reducido las cifras de recaída drásticamente.
Las intervenciones terapéuticas derivan, en su mayoría, de los trabajos publicados en pediatría:

- Aquellos pacientes con compromiso testicular al diagnóstico reciben, además del esquema de inducción utilizado, **altas dosis de metotrexate** (1-5 g/m^2). Si resuelve la enfermedad testicular al final de la inducción, estos pacientes no reciben RT. Los que tienen persistencia de enfermedad reciben 24Gy de RT bilateral durante el mantenimiento.
- El estándar de tratamiento para la RTA consiste en **QT sistémica intensiva** + **RT testicular bilateral** $\pm$ **profilaxis IT de SNC**. En la población pediátrica, algunos autores recomiendan la orquiectomía en caso de compromiso testicular unilateral y, en caso de compromiso bilateral, tanto la orquiectomía como la RT serían modalidades terapéuticas apropiadas.
- Los pacientes con recaídas tempranas son los que están en riesgo de fallo de tratamiento; en éstos se debe considerar la consolidación con un AloTCPH.

La QT sistémica que incluya altas dosis de MTX permite, actualmente, lograr remisiones duraderas, ya que atraviesa la barrera hematotesticular, sin los efectos adversos de la radiación. El uso de ésta última modalidad podría ser eliminada completamente en el futuro.

5. Seguimiento: examen testicular cada 3 meses durante los 2 primeros años y cada 6 meses durante el tercer año. Estudio con ecografía y/o TAC debe realizarse al final del tratamiento.

LLA en pediatría

Es la patología oncológica más frecuente en niños. Registrándose en nuestro país, según datos del (ROHA) 370 casos/año en menores de 15 años (30 casos/1.000.000).
Representa el 75 – 80% de las leucemias agudas en edad pediátrica, predominando entre los 2 a 5 años.
La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) a largo plazo, en el grupo pediátrico supera el 70%.

Evaluación clínica – Diagnóstico (ver lo previo)

Factores de riesgo

1. **Edad.** Los mejores resultados corresponden a niños entre 1 y 10 años, seguidos de adolescentes y adultos jóvenes (AYA), mientras que los menores de 1 año, tienen peor pronóstico.
2. **Recuento de leucocitos.** El valor pronóstico es claro cuando se comparan los recuentos extremos: < 10.000 y > 100.000 /mm^3. En el actual protocolo pediátrico un recuento de < 20.000GB/mm^3 es una variable para definir pacientes de riesgo estándar.
3. **Fenotipo.** Las LLA de precursor B, especialmente "B común", están asociadas a un mejor pronóstico y las de línea T a pronóstico adverso, con excepción de LLA T cortical no hiperleucocitaria. El protocolo actual modificó este factor pronóstico.
4. **Citogenético/molecular.** Determinadas alteraciones citogenéticas y/o moleculares tienen impacto y definen grupos de riesgo (**Tabla 4**).

   Importante. La alteración citogenética t(12;21)(p13.2;q22.1) es críptica y no se evidencia en un estudio citogenético por bandeo G, por lo tanto considerar FISH o PCR. (t(12;21)(p13.2;q22.1) /*ETV6-RUNX1*(-*TEL-AML1)*.
5. **Respuesta a la inducción.** Un marcado y rápido descenso de blastos en SP (d+8) y/o MO (d+15) y RC al final de inducción definen riesgo.
6. **EMR.** Factor de riesgo relevante. Métodos habituales: CFM y biología molecular si tuviera un marcador genético. En nuestro país, el método cuantitativo en tiempo real (RQ-PCR) se realiza para p210-p190, IgH y TCR.
   En los protocolos de tratamiento pediátrico, se contempla la evaluación al día 15 de inducción y su resultado modifica conducta. Posteriormente en día 33 de la inducción y a la semana 12.
   Grupos de riesgo:
   En el protocolo vigente, ALLIC 2010 los pacientes se dividen en 3 grupos de riesgo.

   Riesgo estándar (RE): ***Todos los criterios deben cumplirse***

   - Edad > 1 año y/o < 6 años.
   - BRP (buena respuesta a prednisona) al día 8: < 1.000 blastos/mm^3.
   - Recuento de glóbulos blancos < 20.000/mm^3
   - EMR en MO d15 < 0.1%.
   - MO d15 M1 o M2.
   - MO d 33 M1.

   Respuesta en médula ósea. M1: blastos < 5% - M2: blastos 5-25% - M3: blastos ≥ 25%.

   Riesgo intermedio (RI)

   - Edad < 1 año y/o ≥ 6 años y /o recuento de glóbulos blancos ≥ 20.000/mm^3.
   - BRP al día 8: < 1.000 blastos/mm^3.
   - EMR en MO d15 < 10%.
   - y MO d15 M1 o M2.

- y MO d 33 M1 ó.
- Criterios para RE pero: EMR > 0.1% y < 10%.
- MO d15 M3 y MO d33 M1.

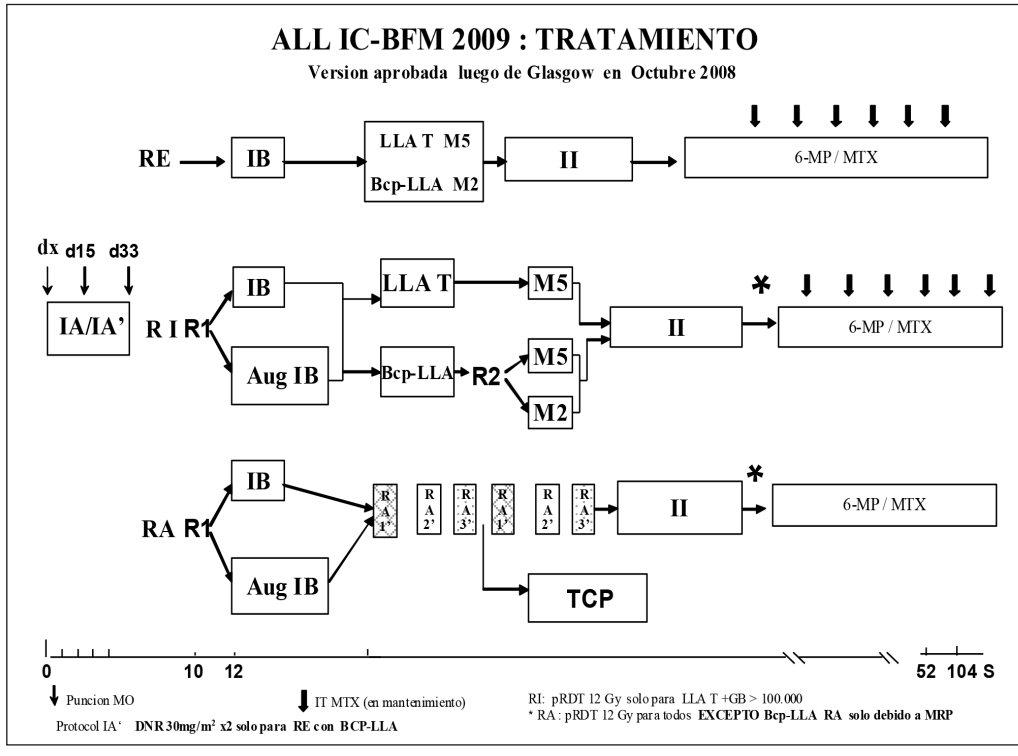
Riesgo alto (RA): ***Como mínimo un criterio debe cumplirse***

- RI y MO al d15 M3.
- RI con EMR > 10%.
- MRP (mala respuesta a la prednisona) al día 8: ≥ 1.000 blastos/mm^3
- MO d 33 M2 o M3.
- t(9;22)(BCR/ABL1) o t(4;11)(MLL/AF4).
- hipodiploidía ≤ 44Cr.

Tratamiento propuesto

Esquemas de poliquimioterapia con o sin radioterapia. Estratificando en grupos de riesgo mencionados.
El grupo internacional BFM (I-BFM-SG) ha desarrollado varios estudios clínicos exitosos, todos derivados del BFM original. En su estudio ALL IC -BMF 2002 evaluó el grado de respuesta morfológica en SP al día 8, la MO al día 15 y 33 que resultaron útiles para el ajuste de la intensidad del tratamiento.
Los grupos internacionales más reconocidos, obtienen resultados de SLE a 5 años > al 75% (BFM 90: 78, *Cancer Children Group*: CCG 1800 75%, *German Cooperative Study Group for ALL*: COALL 92 77%, *Dana Farber Cancer Institute*: DFCI 91 83%, *Nordic Society of Pediatric Haematology and Oncology*: NOPHO III 78%, *St. Jude Children's Research Hospital*: SJXIIIB 81%) Todos ellos emplean esquemas similares de poliquimioterapia con o sin radioterapia y estratifican sus enfermos de acuerdo a los resultados de la medición de la EMR por biología molecular o por citometría de flujo.

Recomendaciones previas al inicio de tratamiento.
Evaluar compromiso extramedular, además del SNC, como mediastino, compromiso testicular o adenopatías voluminosas, ya que las mismas deben estar en remisión en la evaluación de respuesta del mes de tratamiento, para considerarse en el riesgo determinado.
Confirmar la viabilidad del material extraído para los estudios citogenéticos y de biología molecular (en general en 48 hs los laboratorios nos pueden confirmar la utilidad del material).
Evaluar el riesgo de SLTA para adecuar la prevención.



Infantes

Los lactantes presentan un cuadro clínico característico con marcada hepatoesplenomegalia, compromiso cutáneo máculo-nodular (Blueberry-Muffin) y de SNC. Suelen ser hiperleucocitarias, con riesgo de síndrome de lisis tumoral aguda y CID. El inmunofenotipo más frecuente es el proB (CD79a+, CD22c+, CD19+, CD10-, CD34+, CD7+, HLA DR+, Ac.7.1+, con co-expresión de CD65, CD15, y CD117). Las alteraciones moleculares predominantes son los rearreglos MLL-AF4 (t (4;11) (q21;q23.3)), MLL-ENL (t(11;19) (q23.3;p13.3)) y el MLL-AF9 (t(9;11)(p22;q23.3)).

Estos niños requieren un tratamiento quimioterápico particular y debido al escaso número de enfermos, se tratan con protocolos multicéntricos internacionales. En el protocolo actual, Interfant 06, los niños se dividen en tres grupos de riesgo de acuerdo a la edad, número de GB, presencia del rearreglo del MLL y la respuesta a la prednisona.

- Riesgo bajo: sin alteración del MLL.
- Riesgo intermedio:
  - Estado de MLL desconocido.
    o rearreglo del MLL + edad > 6meses.
    o rearreglo del MLL + edad < 6 meses y GB < 300 x10^9/l.
- Riesgo alto: rearreglo del MLL + edad < 6 meses y GB ≥ 300 x10^9/l y/o MRP.

Pacientes pediátricos Ph+

La LLA Ph+, corresponde al 3-5% de las LLA. Tienen mal pronóstico (SLE 25-30%). La respuesta inicial a los esteroides, junto con edad y el recuento de leucocitos favorables al diagnóstico, suelen relacionarse con un buen resultado clínico, en niños tratados únicamente con quimioterapia, sin embargo el trasplante alogénico de donante relacionado muestra, hasta el momento, un resultado significativamente mejor que la QT sola.

La EMR previa al trasplante influencia el resultado final; pacientes con expresión detectable de BCR-ABL (RT- PCR) pre-trasplante tienen un pronóstico significativamente inferior.

El estudio COGAALL0031 determinó la factibilidad en términos de reclutamiento de enfermos y de toxicidad de un régimen de QT intenso incorporando ITK (imatinib), que fue administrado en forma continua durante todo el tratamiento quimioterápico. La SLE a 3 años fue de 80.5% ± 11.2%. El BFM incorporó en su protocolo Esphall igual modalidad de administración del ITK combinándolo con su esquema de QT clásico, también con resultados muy alentadores. El GATLA ha adoptado este esquema para el tratamiento de sus pacientes Ph+. De acuerdo a la respuesta a la prednisona, la MO al día 15 y el estatus de remisión al día 33, los enfermos se dividen en 2 grupos de riesgo:

Grupo de bajo riesgo (BR)

- BRP (blastos < 1.000/mm^3 en SP luego de 7 días de prednisona (P) y 1 PL con metotrexate (MTX),
- MO día 15 M1 o M2 y
- RC al día 33 de la inducción.

Todos los criterios deben cumplirse

Grupo de alto riesgo (AR)

- MRP (blastos ≥ 1.000/mm^3 en SP luego de 7 días de P y 1 PL con MTX) o
- MO día 15 M3 o
- No RC día 33.

En todos los enfermos se realizarán estudios de histocompatibilidad al diagnóstico.

Los pacientes de BR con donante familiar 9/10 ó 10/10 se trasplantarán luego del 3er bloque (RA3), y el resto continuará con la quimioterapia establecida en combinación con imatinib.

Los pacientes de AR, son elegibles para SCT familiar o no relacionado. Aquéllos que no presentan dador compatible, continuarán con la quimioterapia establecida asociada a imatinib.

La terapia comienza con una inducción clásica, de acuerdo al protocolo ALLIC 2010, y el día 15 agrega

imatinib que se administrará durante todo el protocolo sin interrupciones (salvo toxicidad). Si el enfermo logra la RC al día 33, continúa con la intensificación (IB) y 3 bloques de poliquimioterapia. A continuación los pacientes del BR con donante familiar histoidéntico y los enfermos de AR con donante familiar o no relacionado se trasplantan. Aquéllos que no tienen dador en ambos grupos reciben 2 Protocolo II y mantenimiento hasta completar los 24 meses de tratamiento. (Ver ANEXO Tratamiento Pediatría)

LLA resistente

La LLA resistente se caracteriza por refractariedad al tratamiento que resulta en enfermedad progresiva y alta probabilidad de muerte en pocos meses (mediana 2 meses). Puede ocurrir como manifestación de resistencia primaria o secundaria en recaída pos-remisión completa de duración variable.

La refractariedad primaria es un evento poco frecuente (2% P y < 10% en A), pero cerca de un 20% de pacientes P, 40% de A y ≥ 60% de A > 60 años recaen luego de QT y/o TCPH.

La respuesta inicial lenta, la sobreexpresión de proteínas asociadas a resistencia a múltiples drogas (MRD1) y la falta de adherencia, predicen alto riesgo de recaída

El pronóstico de los niños con LLA recaída es heterogéneo. Los factores de riesgo establecidos, tales como el tiempo y el lugar de la recaída, el inmunofenotipo y la respuesta al tratamiento, permiten determinar un grupo de pacientes con una SLE aceptable sólo con tratamiento quimioterápico (pacientes de riesgo estándar, RE) y otro grupo que necesitará intensificar el tratamiento con trasplante luego de haber logrado la remisión, para tener una oportunidad de supervivencia (pacientes de alto riesgo, RA).

Dos enfoques principales han sido utilizados por la mayoría de los grupos europeos de tratamiento pediátricos, en la recaída: el protocolo ALL-REZ BFM 2002 y el protocolo del Reino Unido: UKALL-R3. Ambos han alcanzado tasas de SLE favorables en los pacientes con riesgo estándar. El protocolo BFM se basa en cursos cortos de quimioterapia intensiva, el protocolo UKR3 es menos intensivo y de administración continua.

En el RA, con el objetivo de mejorar la SLE, se ha incorporado clofarabina a los esquemas existentes o en pacientes refractarios, como monodroga y combinada con ciclofosfamida, etopósido o citarabina.

Riesgo estándar (RE). Recaídas tardías aisladas medulares. Tardías y tempranas combinadas. Tardías y tempranas aisladas extramedulares.

Riesgo alto (RA). Todas las recaídas de inmunofenotipo T. Recaídas tempranas y muy tempranas aisladas medulares. Recaídas muy tempranas aisladas y combi- nadas extramedulares.

Tabla 8

Recaída	LLA NO "T"			LLA "T"		
Muy temprana	RA	RA	RA	RA	RA	RA
Temprana	RE	RE	RA	RA	RA	RA
Tardía	RE	RE	RE	RA	RA	RA

Tabla 9

Tiempo Rec. P	Después del diagnóstico inicial	Después de finalizado el tratamiento
Tardía		≥ 6 meses
Temprana	≥ 18 meses	< 6meses
Muy temprana	< 18meses	< 6meses

Radioterapia craneoespinal. Dosis recomendada 18 Gy.

SNC en Pediatría

El examen del LCR es imprescindible para conocer el estatus inicial. Por lo tanto, la primer PL NO debe ser omitida. La hiperleucocitosis > 100.000/mm^3, en pacientes con adecuada hemostasia, en ausencia de infección severa, no es una contraindicación para la PL (VER Anexo SNC).

La citometría de flujo es capaz de identificar blastos patológicos en una muestra con escasa celularidad y así confirmar el compromiso leucémico. La muestra debe ser procesada a la brevedad o conservada con un inhibidor de proteasas (Transfix- Citomark).

Profilaxis SNC

Todos los pacientes con LLA deben recibir profilaxis del SNC con medicación intratecal y/o terapia sistémica con metotrexato.

Con el uso de medicación intratecal y los regímenes de altas dosis de QT sistémica se ha podido eliminar en la mayoría de los casos la radioterapia como parte de la profilaxis.

Tratamiento del SNC

Medicación intratecal (triple intratecal TIT) + quimioterapia sistémica con altas dosis (MTX-Ara C) + radioterapia.

TIT: Metotrexate 15 mg
Citarabina 36 mg
Dexametasona 4 mg

De ser posible en un volumen de 6 ml y el paciente debe quedarse en posición prona 30 min post procedimiento para una correcta distribución por LCR. Realizar 2 dosis semanales hasta la negatividad del LCR y posteriormente 1 vez por semana (completar 6 - 8 TIT). El uso de quimioterapia sistémica en altas dosis se aconseja previo a la realización de RT.

Considerar la evaluación de LCR por citometría de flujo al diagnóstico

Junto a los signos clínicos, estudios de imágenes y estudio citoquímico del LCR, aumenta la sensibilidad diagnóstica.

Estatus 1 (negativo)

- Sin evidencia clínica de enfermedad.
- Sin evidencia de imágenes patológicas en TAC y/o RMN atribuibles a LLA.
- Fondo de ojo normal.
- Ausencia de blastos en LCR.

Estatus 2

- Presencia de blastos y relación GR/GB ≤ 100: 1 analizados con el citocentrifugado con un recuento celular < o = 5/ mm^3. Con esta relación GR/GB la punción lumbar se considera no traumática y el LCR no contaminado con sangre.
- Linfoblastos identificados y GR/GB > 100:1 analizados con cytospin. Con esta relación GR/GB la punción lumbar se considera traumática y el LCR contaminado de sangre.
- Punción lumbar traumática (LCR contaminado de sangre): se combina con un recuento de GB inicial > 50.000/ mm^3.

Estatus 3 (positivo):

- Presencia de lesión tumoral en cerebro o meninges evidenciada en TAC o RMN.
- Parálisis de par craneal aunque no se detecten blastos en el LCR ni lesiones ocupantes demostrables por TAC y/o RMN.
- Compromiso de retina aunque no se detecten blastos en el LCR ni masas en la TAC y/o RMN.
- Punción lumbar no traumática donde se evidencia la presencia de > 5/mm3 células que, analizadas en el cytospin, corresponden mayoritariamente a blastos.

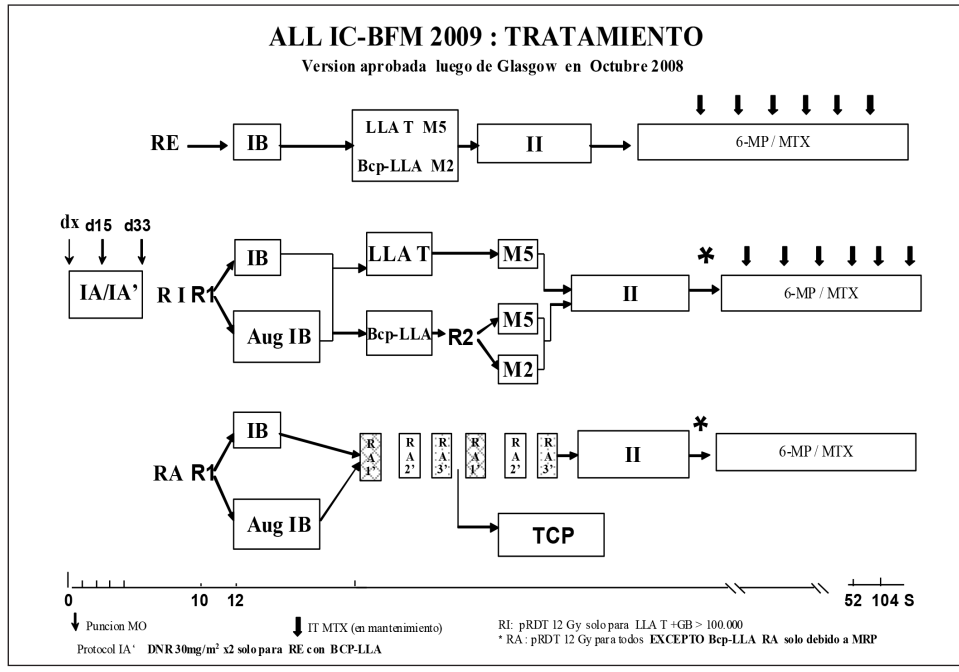
Si el LCR fuera dudoso, calificado como traumático, el diagnóstico de compromiso de SNC puede realizarse siguiendo los siguientes parámetros:
Recuento celular > 5/mm^3 (cámara), + mayoría de blastos (cytospin) + relación GR/ GB: ≤100:1(cytospin).
Recuento celular > 5 mm^3 (cámara) + % de blastos en LCR > que en SP.

ANEXO LLA

Tratamiento Pediatría

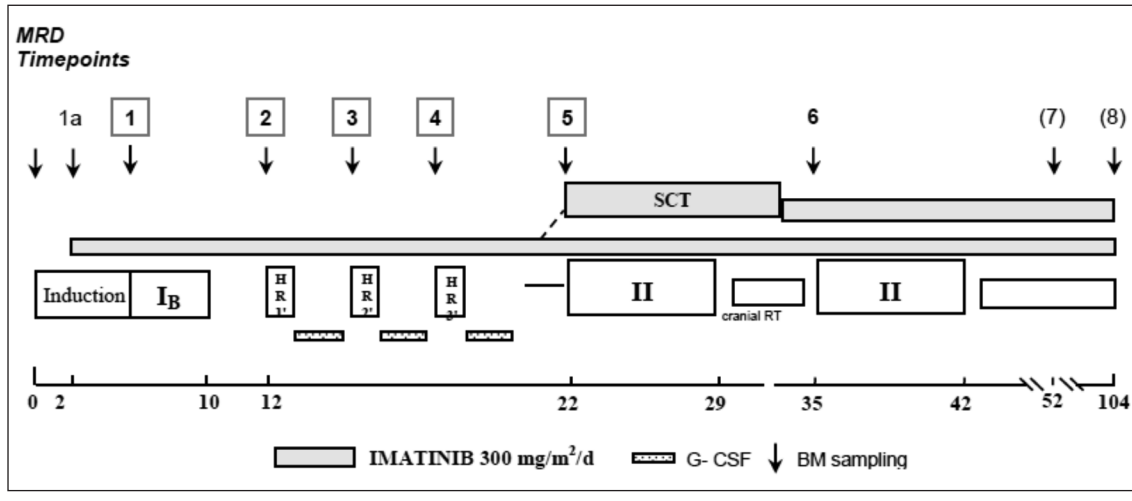
(ALL IC-BFM 2009=ALLIC-GATLA2010)

LLA P Ph negativa

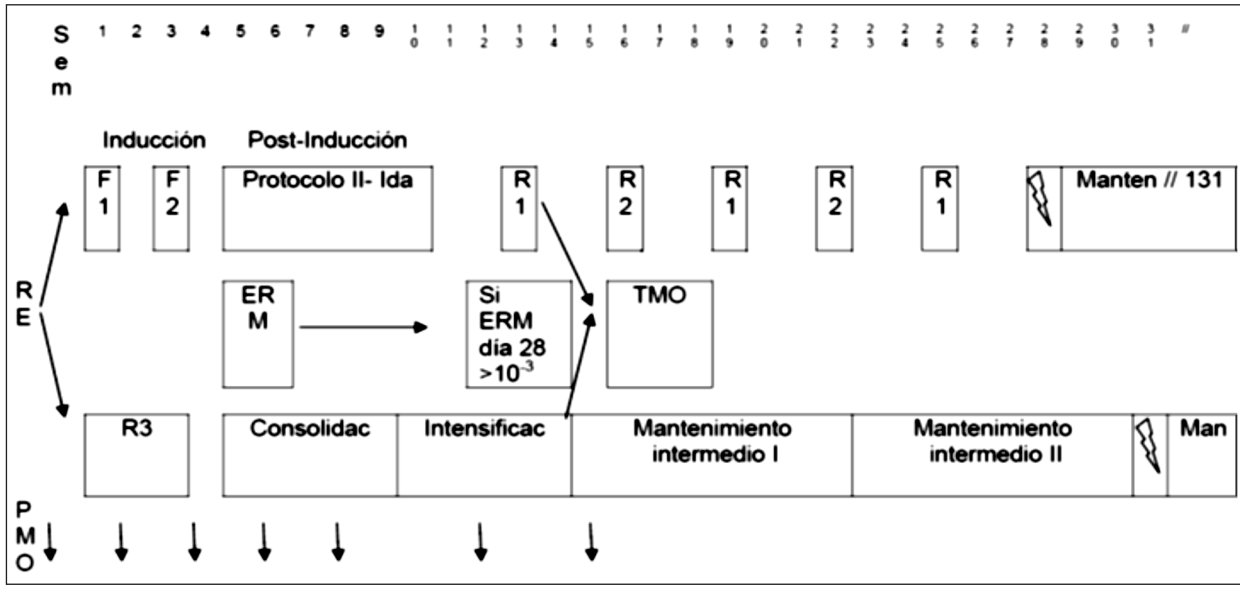


LLA P – Ph Positiva (GATLA)

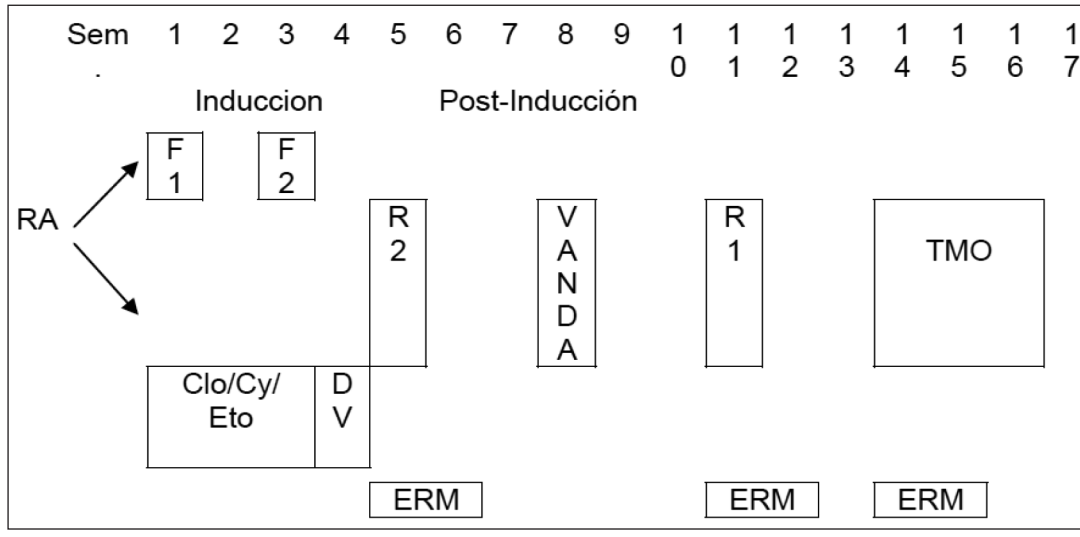
El grupo Guías LA-SAH recomienda referirse al GATLA para el tratamiento de estos pacientes



LLA Recaída - Pediátrica - RE (GATLA)



LLA Recaída Pediátrica - RA (GATLA)



LLA-B Madura - Pediatría

Protocolo Pediátrico GATLA LLA B madura		
FASE	**Drogas/Dosis**	**Días**
PREFASE	Dexametasona 10 mg/m^2 VO	1 a 5
	Ciclofosfamida 200mg/m^2 en infusión IV Triple quimioterapia intratecal(TIT)	1 a 3
BLOQUE CC	Dexametasona 10 mg/m^2/d VO	1 a 5
	Vindesina3 mg /m^2/día IV push	1
	AraC 2 g /m^2/dosis ev de 3 hs. cada 12 hs.	1 y 2
	VP16150 mg /m^{2}dosis IV	3 a 5
	TIT	5

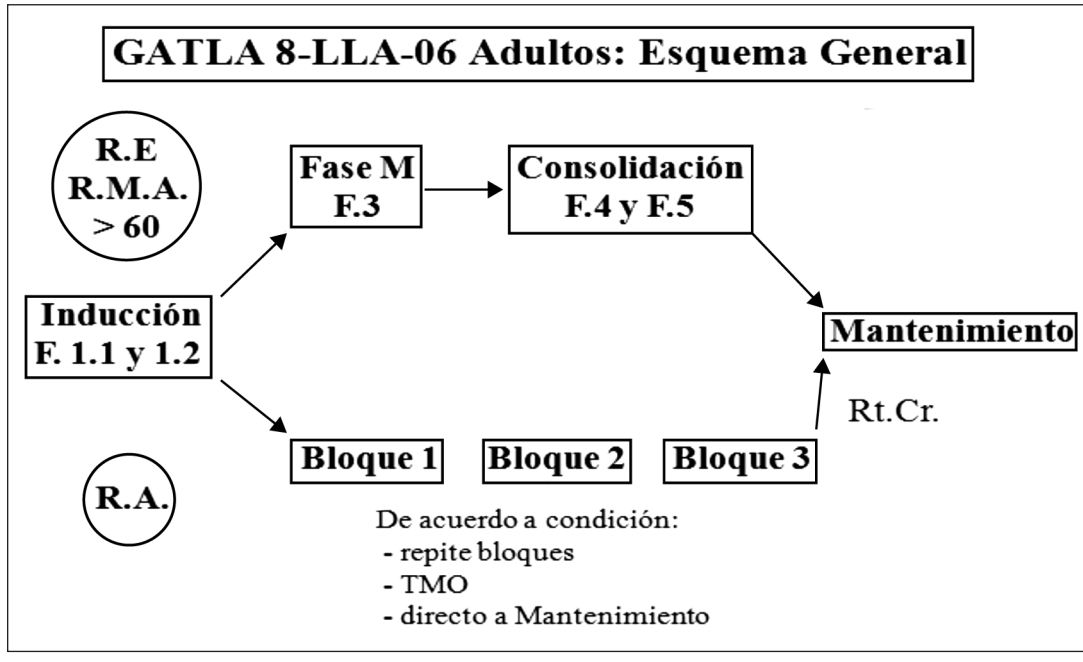
continúa en la página siguiente

BLOQUE AA	Dexametasona 10 mg/m^2 día VO	1 a 5
	Vincristina 1.5 mg /m^2 (dosis máxima 2 mg) IV en push	1
	Ifosfamida 800 mg/m^2 IV	1 a 5
	Mesna 800 mg/m2 IV	1 a 5
	Metotrexate 2 g /m2día en 4 hs IV	1
	Rescate leucovorina: Hs 44, 48 y 54. A 15 mg /m^2 IV	
	TIT	5
	AraC 150 mg/m^2 dosis IV cada 12 hs.	5
	VP16 100 mg /m^2 dosis IV	5
BLOQUE BB	Mesna 200 mg/m^2 IV	1 a 5
	Dexametasona 10 mg/m^2 día VO	1 a 5
	Vincristina 1.5 mg /m^2 (dosis máxima 2 mg) IV en push	1
	Ciclosfamida 200 mg/m^2 IV	1 a 5
	Metotrexate 2 g/m^2 día en 4 hs IV	1
	Rescate leucovorina: Hs 44, 48 y 54. A 15 mg/m^2 IV	
	TIT	1
	Doxorrubicina 25mg/m^2 IV	4 y 5

ANEXO LLA Tratamiento adulto

Tratamiento LLA adultos

- **Protocolos GATLA.**
- **Protocolo HiperCVAD/ADARAC MTX**
- **Protocolo R - CODOX-M IVAC**
- **Protocolo FLAG-Ida o similares.**
- **Protocolo FLANG**



RE: riesgo estándar – RA: riesgo alto – RMA: riesgo muy alto (LLAPh+) – Adultos > 60 años.

Esquema GATLA LLA adultos: 8-LLA.06
INDUCCIÓN: F 1.1 y F1.2 (todos los riesgos)

INDUCCIÓN Fase 1.1 (8-LLA-06)				
	RE y >60	**RA**	**RMA**	**Días**
Vincristina (mg/dosis/semana x 4) EV	2	2	2	1 – 8 – 15 -22
Daunorrubicina (mg/m²/dosis/sem. x 4) EV	40	60	40	1 – 8 – 15 -22
Meprednisona (mg/m²/día x 28 d. VO)	60	60	60	1 a 28
L-asparaginasa (UI/m²/dosis x 9) IM	6000	6000	6000	9,11,13/16,18,20 /23,25,27
Imatinib (mg/día) VO	----	----	400-600	desde Dx
Triple intratecal (TIT) MTX-ARAC-DMT (15mg-33mg-4mg)				Días 1 y 15 (profilaxis)
Punción aspiración MO (PAMO)				Días 14 y 28

RE: *PAMO +14: >10% blastos: pasa a RA – si +14<10%Bl. pero +28 No RC pasa a RA*

INDUCCIÓN Fase 1.2 (8-LLA-06)			
	RE y >60	**RA**	**RMA**
Ciclofosfamida (mg/m²) EV	1000 día 1	1000 día 1 y 29	1000 día 1
AraC (mg/m²/día x 4 x 4sem) SCT	75	75	75
6-mercaptopurina (mg/m²/día x 28 d.) VO	60	60	60
Imatinib (mg/día) VO	----	----	400-600
Triple Intratecal (TIT) MTX-AraC-DMT(15mg-33mg-4mg)	Día 1 (profilaxis)	Día 1 (profilaxis)	Día 1 (profilaxis)
Punción aspiración MO (PAMO) Según +28: día 35 – 56			

FASE M – F 4 – F 5 y MANTENIMIENTO: (RE – > 60 años y RMA (Ph+)

FASE M (8-LLA-06)	**RE y >60**	**RMA**
MTX (mg/m²): 20% bolo-80% Inf. Continua dosis día	1000 1-15-30-45	1000 1-15-30-45
Leucovorina (mg/m²/dosisx2 EV y x3VO)	30 EV – 3VO	30 EV – 3VO
6-mercaptopurina(mg/m²/día x 60 d. VO	60	60
Imatinib (mg/día) VO	----	400-600
TIT con cada infusión MTX	1-15-30-45	1-15-30-45

Para Ph+ derivación a TCPH, si no fuera posible continúa

FASE 4 (8-LLA-06)	RE y >60	RMA	Días
Vincristina (mg/dosis/semana x 4) EV	2	2	1 – 8 – 15 -22
Doxorrubicina (mg/m^2/dosis /sem. x 4) EV	30	30	1 – 8 – 15 -22
Dexametasona:	10-8-6-4-	10-8-6-4-	1a7 – 8 a14 –
mg/m^2/día x 7días las 4 primeras y x 3 las últimas dos.	2-1	2-1	15 a 21 - 22a28 - 29 a 31 y 32 a 34
Meprednisona (mg/m^2/día x 28 d. VO	60	60	
Imatinib (mg/día) VO	----	400-600	diario
TIT(profilaxis)			día 1

FASE 5 (8-LLA-06)	RE y > 60	RMA
Ciclofosfamida (mg/m^2) EV	1000 día 1	1000 día 1
AraC (mg/m^2/día x 4 x 2sem) SCT	75	75
6-mercaptopurina (mg/m^2/día x 14 d. VO	60	60
Imatinib (mg/día) VO	----	400-600
TIT (profilaxis)	día 1	día 1

MANTENIMIENTO (8-LLA-06)	RE y > 60	RMA
6-mercaptopurina (mg/m^2/día) VO	60	60
MTX (mg/m^2/sem) IM	20	20
Imatinib (mg/día) VO	----	400-600
Refuerzos trimestrales x 6		
Vincristina (mg) EV	2	2
Meprednisona (mg/m^2/días 7) VO	60	60
TIT (Profilaxis)		

BLOQUES 1 – 2 – 3 (RA)
Gotas oftálmicas con dexametasona (AD AraC)

Bloque 1 (8-LLA-06) RA	
Dexametasona (mg/m^2/día) 8días VO	20(d1 a 5) 10 (d 6) 5 (d 7) 2,5(d 8)
Vincristina (mg/dosis)EV	2 (d 1 y 8)
Metotrexate (g/m^2) IC+ leucovorina	1,5 (d 1)
AraC (g/m^{2}c/12hs) EV	2 (d 5)
6MP (mg/m^2/día) VO	100 (d 1 a 5)
TIT (previo bolo MTX)	d 1

Bloque 2 (8-LLA-06) RA	
Dexametasona (mg/m^2/día) 8 días	20 (d 1 a 5)
VO	10 (d 6)
	5 (d 7)
	2,5 (d 8)
Vincristina (mg/dosis)EV	2 (d 1 y 8)
Metotrexate (g/m^2) IC+ leucovorina	1,5 (d 1)
CFM + Mesna (mg/m^2/día) EV	150 (d 1 a 5)
Mitoxantrona (mg/m^2/día) EV	12 (d 5)
TIT (previo bolo MTX)	d 1

Bloque 3 (8-LLA-06) RA	
Dexametasona(mg/m^2/día) 8 días	20 (d 1 a 5)
VO	10 (d 6)
	5 (d7)
	2,5 (d 8)
Vincristina (mg/dosis) EV	2 (d 1 y 8)
AraC (g/m^2 c/12hs) EV	2 (d1 y 3)
VP16 (mg/m^2/día) EV	100 (d3 y4)
TIT	d1

Si donante + pasa a TCPH, si no fuera posible repite serie de bloques o pasa a mantenimiento de acuerdo a comorbilidades (Mantenimiento: igual esquema que RE).

HIPERCVAD / ADMTX- ADARA-C:
Alterna 4 ciclos A (impares) y 4 ciclos B (pares)

HiperCVAD Fase A (ciclos 1, 3, 5 y 7)	Dosis	Días
Ciclofosfamida IV (en 3 hs) c/12 hs	300 mg/m^2	1 al 3 (6 dosis)
Doxorrubicina IV	50 mg/m^2	4
Vincristina IV	1.4 mg/m^2	4 y 11
Dexametasona IV o VO	40 mg	1 a 4 y 11 a 14
Mesna IC: inicia 1 h previo a CFM y finaliza no antes de las 6 hs de la última CFM* o	300 mg/m^2	1 a 3
Mesna IC: inicia 1 h previo a CFM y finaliza no antes de las 12 hs de la última CFM** o	600 mg/m^2	1 a 3
Mesna IC x 24 hs,	600 mg/m^2	1 a 3
Peg-asparaginasa IV	2000UI/m^2 (Mx 3750)	1±3
MTX - AraC intratecal mg	12 - 100	2±3 - 7±3
Filgrastim SCT o IV 5 mcg/kg día +5 hasta PMN>3000 (actualmente pegfilgrastim)		

HiperCVAD/ADARAC MTX FASE B (ciclos 2,4,6 y 8)	Dosis	Días
Metotrexate 20% en 2 hs-80% IContínua (24hs)	1000 mg/m^2	1
Leucovorina VO c/6hs 8 dosis y Leucovorina IV c/6hs si nivel MTX>20µmol/L hora 0, MTX>1 µmol/L hora 24, MTX>0.1µmol/L hora 48 de finalizado MTX y hasta < 0.1µmol/L	15 mg 50 mg	Inicia 24hs finalizado MTX
Citarabina IV (en 2 hs) c/12 hs	3000mg/m^2	2 y 4 (4 dosis)
Metilprednisolona IV c/12 hs	40 mg	1 a 3

Filgrastim SCT o IV 5 mcg/kg día +4 hasta PMN>3000-Gotas oftálmicas con dexametasona.

HiperCVAD * MANTENIMIENTO	POMP 24 meses (Ph neg)
6-Mercaptopurina	50 mg c/8hs VO
MTX	20 mg/m^2 VO x semana
Vincristina	2 mg IV x mes
Prednisona	200 mg/día x 5 días x mes (con vincristina)

Esquemas de Rescate (LLA Adultos)

FLAG-IDA		
Fludarabina	30 mg/m²/día, infusión de 30 minutos	Días 1, 2, 3 y 4
ARA-C	2000 mg/m²/día, infusión de 4 horas	Días 1, 2, 3 y 4 luego de completar la fludarabina
Filgrastim	400 mcg/día	Desde día 0 (24 horas antes de iniciar la QT) hasta recuperación de polimorfonucleares.
Idarrubicina	12 mg/m²/día (pos- ARA-C)	Días 2, 3 y 4

FLANG		
Fludarabina	30 mg/m²/día, infusión de 30 minutos	Días 1, 2, 3 y 4
ARA-C	2000 mg/m²/día, infusión de 4 horas	Días 1, 2, 3 y 4 luego de completar la fludarabina
Filgrastim	400 mcg/día	Desde día 0 (24 horas antes de iniciar la QT) hasta recuperación de polimorfonucleares.
Mitoxantrone	10 mg/m²/día (pos-ARA-C)	Días 2, 3 y 4

IMPORTANTE: (medidas para evitar inyección accidental en el LCR)
La Vincristina es una droga vesicante, incolora, que se administra en push EV. Por dichas características es fundamental tomar medidas de seguridad que ayuden a diferenciarla de la Citarabina que se usará como quimioterapia intratecal.
Sugerencias:
- No coincidir el día de aplicación de Vincristina EV, con el de la medicación Intratecal.
- Etiquetar la preparación de Vincristina: **USO EXCLUSIVO ENDOVENOSO**
- Administrar Vincristina a través de goteo en lugar de usar jeringas (Oncology Nursing Society)

Bibliografía

1. Aber D, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016; 127: 2391-2405.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Lymphoblastic Leukemia Version 1.2016 NCCN.org.
3. Ram R, Wolach O, Vidal L et al. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: Systematic review and meta-analysis J. Hematol. 2012;87:472–478.
4. De Angelo DJ, Stevenson KE, Dahlber SE et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18–50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2015;29:526–534.
5. Huguet F, Leguay T, Raffoux E et al. Pediatric-Inspired Therapy in Adults With Philadelphia Chromosome–Negative Acute Lymphoblastic Leukemia: The GRAALL-2003 Study. J Clin Oncol. 2009;27:911-918.

6. Rytting M, Jabbour EJ, Jorgensen JL et al. Final results of a single institution experience with a pediatric-based regimen, the augmented Berlin-Frankfurt–Munster, in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia, and comparison to the hyper-CVAD regimen. Am. J. Hematol. 2016;91:819–823.

7. Maury S, Chevret S, Thomas X et al. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2016;375:1044-1053.

8. Gökbuget N, Beck J, Brueggemann M et al. Moderate intensive chemotherapy including CNS prophylaxis with liposomal cytarabine is feasible and effective in older patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia (ALL): results of a prospetive trial from the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL).Blood. 2012;120.Abstr1493.

9. Schwartz P, Hunault-Berger M, Chevallier PL et al. French results with the EWALL chemotherapy backbone in older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. A GRAALL report. Haematologica. 2013;98:463.Abstr 1124.

10. Sancho JM, Ribera JM, Xicoy B et al. PETHEMA, Group. Results of the PETHEMA ALL-96 trial in elderly patients with Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia. Eur J Haematol. 2007;78:102-110.

11. Fielding AK. Treatment of Philadelphia Chromosome–Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: A Broader Range of Options, Improved Outcomes, and More Therapeutic Dilemmas. Am Soc Clin Oncol Educ B. 2015;35:352-359.

12. Secker-Walker L, Craig J, Hawkins J, Hoffbrand A. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia in adults: age distribution, BCR breakpoint and prognostic significance. Leukemia. 1991;5:196-199.

13. Vignetti M, Fazi P, Cimino G, et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: Results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adu. Blood 2007;109:3676-3678.

14. Frey N V, Luger SM. How I treat adults with relapsed or refractory Philadelphia chromosome – negative acute lymphoblastic leukemia. Blood 2015;126:589-597.

15. Ronson A, Tvito A, Rowe JM. Treatment of Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. Curr Oncol Rep. 2016;18:39.

16. Benjamin JE, Stein AS. The role of blinatumomab in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Ther Adv Hematol. 2016;7:142-156.

17. Del Principe MI, Maurillo L, Buccisano F, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia: Diagnostic tools, prophylaxis, and therapy. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2014;6:e2014075.

18. Brüggerman M, Schrauder A, Raff T. et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008. Leukemia. 2010; 24:521-535.

19. Short NJ, Jabbour E, Sasaki K et al. Impact of complete molecular response on survival in patients with Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2016;128:504-507.

20. Thomas D, Faderl S, Cortes J et al. Treatment of Philadelphia chromosome–positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinibmesylate. Blood 2004;103:4396-4407.

Linfoma linfoblástico

Definición

Es una neoplasia de células linfoides inmaduras, pudiendo ser de estirpe B o T. El linfoma linfoblástico B (LLB-B) se origina en médula ósea, mientras que el T (LLB-T) tiene su origen en el timo.

Ambos están clasificados, al igual que las LLA, en la OMS 2016. Estas entidades guardan características similares pero no son idénticas.

El LLB se asocia con frecuencia a presencia de masa mediastinal y, por definición, debe tener menos del 25% de infiltración de blastos en MO.

Incidencia

10% LLB- B, predominante en niños.

85 a 90% LLB- T, predominante en AYA con predominio masculino.

Clínica

	LLB-B	LLB-T
Edad	Niños	Adolescentes
Sexo	Varones	Varones
Masa mediastinal	Poco frecuente	Frecuente (voluminoso, Sme. vena cava, etc.)
Compromiso extranodal	Frecuente (piel, hueso, tejidos blandos, SNC, testículo, etc)	Poco frecuente (investigar compromiso de SNC)
Compromiso MO	Poco frecuente	Frecuente

Diagnóstico

- Historia clínica
- Biopsia ganglionar o de tumor extraganglionar (con citometría de flujo, citogenético, molecular)
- PAMO/BMO (citomorfología , citometría de flujo, citogenético, estudios moleculares)
- PL (Cytospin o citometría de flujo)
- Hemograma, función renal, hepática y LDH
- Estudios de imágenes: TC, PET TC, RMN (es útil cuando se sospecha compromiso en estructuras cerebrales, esqueleto o corazón)

Factores de riesgo: no existe un índice pronóstico establecido, sugiriéndose los siguientes

Adultos
Buen pronóstico • Sexo femenino • Menor 40 años • IPI bajo • Fenotipo B • Ausencia de compromiso en MO y SNC • Respuesta: PET? EMR? Rol y momento aún no definido • Mutación: *NOTCH/FBXW7* Mal pronóstico: mutación: *RAS/PTEN*

Estadificación:

- Adultos : Ann Arbor
- Niños: St. Jude´ s Hospital

Tratamiento

- **Regímenes para LLA**
  1. Hyper CVAD más consolidación con RT mediastinal (o sitio comprometido) luego de 8 ciclos. Tasa de RC 91% SLP a 3 años 66% SG 70%. Se puede considerar en adultos "aptos".
  2. Protocolos tipo pediátrico: GATLA/BFM. Se puede considerar en AYAs

- **Profilaxis de SNC**: de acuerdo al protocolo de tratamiento

- **Tratamiento de la masa mediastinal**

  1. Radioterapia: su rol y momento de uso aún no está definido

Con los protocolos intensivos disponibles lograr la RC con PET/TC negativo se asocia a altas tasas de supervivencia aún sin RT adicional, evitando sus efectos adversos.

- **Trasplante de médula ósea**

1. Trasplante autólogo de médula ósea: uso controvertido. Contemplado en el contexto de ensayos clínicos.

2. Trasplante alogénico de médula ósea: puede considerarse en pacientes de alto riesgo y/o respuesta subóptima al tratamiento de inducción/consolidación

Bibliografía

1. Bassan R, Maino E, Cortelazzo S. Lymphoblastic lymphoma: an updated review on biology, diagnosis, and treatment. Eur J Haematol. 2016 May;96(5):447-60.
2. Cortelazzo S, Ponzoni M, Ferreri A et al.Lymphoblastic lymphoma. Critical Reviews in Oncology/ Hematology 2011;79:330–343.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Lymphoblastic Leukemia Version 1.2016 NCCN.org.
4. Litzow M, Ferrando A. How I treat T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults. Blood 2015;126:833-841.

Leucemia mieloide aguda

Índice

Tratamiento 370
Menores 18 años 370
Mayores a 18 años 371
Adultos mayores 65 años 373
LMA recaída/refractaria 375
LMA y compromiso de SNC 375
Bibliografía recomendada 376

Definición

Las leucemias mieloides agudas (LMAs) representan una colección de neoplasias mieloides con marcada diversidad y heterogeneidad genética, etiología diversa y potencial evolución clonal entre los pacientes. Estas neoplasias resultan de una proliferación clonal de células precursoras hematopoyéticas anormales con diferentes grados de diferenciación, que infiltran la MO y en ocasiones, otros órganos o sistemas, causando la muerte por hemorragia y/o infección.

La incidencia de nuevos casos es de 1,5 a 3 por 100.000 individuos por año (EEUU). La LMA representa el 15 a 20% de las LA en niños y adolescentes y hasta el 80% en adulto.

Tabla 1: Clasificación OMS Revisión 2016 de leucemias agudas

LMA, neoplasias precursoras relacionadas
LMA con alteraciones genéticas recurrentes -LMA con t(8;21)(q22;q22.1); *RUNX1-RUNX1T1* -LMA con inv(16)(p13.1;q22) o t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11* -LPA con *PML-RARA* (*las anteriores definen LMA independientemente del porcentaje de blastos*) -LMA con t(9;11)(p21.3;q23.3); *MLLT3-KMT2A* -LMA con t(6;9)(p23;q34.1); *DEK-NUP214* -LMA con inv(3)(q21.3q26) o t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2, MECOM* -LMA (megacarioblástica) con t(1;22)(p13.3;q13.3); *RBM15-MKL1* *Entidad provisional: LMA con BCR-ABL1* -LMA con NPM1 mutado -LMA con mutación bialélica de CEBPA *Entidad provisional: LMA con RUNX1 mutado*
LMA con cambios relacionados a mielodisplasia
Neoplasias mieloides relacionadas a tratamientos (LMA-t)
LMA no especificada (NOS): define LMA con ≥ 20% de blastos -LMA con mínima diferenciación -LMA sin maduración -LMA con maduración -Leucemia mielomonocítica aguda -Leucemia monoblástica/monocítica aguda -Leucemia eritroide pura -Leucemia megacarioblástica aguda -Leucemia basofílica aguda -Panmielosis aguda con mielofibrosis
Sarcoma mieloide
Proliferaciones mieloides relacionadas con síndrome de Down -Mielopoyesis anormal transitoria (desorden mieloide transitorio) (TAM) -Leucemia mieloide asociada con síndrome de Down
Leucemias agudas de linaje ambiguo -LA indiferenciada -LA con fenotipo mixto (MPAL) con t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 -LA con fenotipo mixto con t(v;11q23.3);con KMT2A reordenado -LA con fenotipo mixto B/Mieloide, NOS -LA con fenotipo mixto T/Mieloide, NOS

Evaluación clínica y diagnóstica

Los signos y síntomas en LMA de novo no exceden los 2-3 meses de evolución. Las organomegalias son más evidentes en subtipos con componente monoblástico y en hiperleucocitarios, en los cuales es frecuente la hipertrofia gingival, infiltración de piel (leucemia cutis) y leucostasis. En pacientes pediátricos, la hipertrofia gingival se observa en el 10% de los casos y la presencia de nódulos subcutáneos en el 1-2%, siendo más frecuentes en pacientes <1 año. Pueden preceder al compromiso medular y aumentar y disminuir de tamaño, reportándose regresiones espontáneas.

La incidencia al diagnóstico de compromiso del SNC es muy baja (meningitis leucémica – sarcoma mieloide) y los pacientes pueden ser totalmente asintomáticos. Es más frecuente en lactantes, en FAB M4/M5 y leucemias hiperleucocitarias.

Laboratorio: hemograma – coagulograma – química general

-En pediatría (P), la mayoría de los pacientes presentan recuentos leucocitarios cercanos a 20.000/mm^3, siendo inferior a 50.000/mm^3 en el 70% de los casos. El 10% de los pacientes no presentan blastos en SP. En el 5% se detectan evidencias de CID asociada a LMA M3, M4 y M5, hiperleucocitosis e infección.

-En adultos (A), los que presentan recuentos leucocitarios superiores a 100.000/mm^3 son considerados hiperleucocitarios y el riesgo de presentar leucostasis es considerado a partir de 50.000/mm^3, así como de síndrome de lisis tumoral (espontáneo o 2° al tratamiento) y compromiso del SNC.

Métodos complementarios al diagnóstico

1. **Ecografía abdominal:** estudio basal (organomegalias – vesícula y vía biliar).
2. **Rx tórax/TC de tórax (Rx/TAC senos paranasales)**
3. **Ecocardiograma** (fracción eyección ventricular izquierda: FEVI)
4. **TAC/RMN cerebro**: en caso de signos o síntomas neurológicos, RMN con gadolinio.
5. **Evaluación odontológica-oftalmológica y psicológica.**
6. **Estudio de histocompatibilidad**
7. **Morfología – Citoquímica**
8. **Test de embarazo y criopreservación de esperma de acuerdo a posibilidad y preferencia.**

El aspirado de MO (PAMO) es el procedimiento de rutina para la evaluación citomorfológica, citoquímica, para definir el inmunofenotipo y el perfil citogenético/molecular. En hiperleucocitarios, estas determinaciones pueden realizarse en sangre periférica.

La BMO queda reservada para los casos de aspirado seco (dry tap) y pacientes con antecedentes de citopenias de larga evolución (mielodisplasia – hipoplasia – fibrosis medular).

En edad pediátrica, la cresta ilíaca posterior es el sitio de punción habitual, en pacientes menores de 3 meses se realiza en la tuberosidad anterior de tibia.

Evaluación inicial con tinción May-Grünwald-Giemsa. Recuento de por lo menos 500 elementos en MO.

La citoquímica incluye: mieloperoxidasa (MPO), esterasa específica granulocítica (cloroacetoesterasa - ClAE) y esterasas no específicas para el linaje monocítico fluoruro Na+ sensibles (alfanaftilacetoesterasa o ANAE y la alfanaftilbutiratoesterasa o ANBE). La MPO es el marcador más específico de linaje mieloide y el criterio de positividad es ≥3% en blastos. (**Tabla 2**)

El porcentaje de infiltración de MO requerido para el diagnóstico es ≥ 20%. Pero la presencia de t(8;21) – t(15;17) – inv(16) o t(16;16) y eritroleucemias definen per se el diagnóstico.

Tabla 2: Citoquímica de LMA

Subtipo FAB	MPO	ClAE	ANAE	ANBE
M0	-	-	-	-
M1	+	+	-	-
M2	+	+	-	-
M3	++	+	-	-
M4	+	+	+ (difuso)*	+*
M5	-/+	-	++ (difuso)*	+*
M6	+	+	-	-
M7	-	-	-/+ (granular)	-

**Fluoruro sensible*

Inmunofenotipo:
El inmunofenotipo por CFM es fundamental para determinar las líneas involucradas en el clon leucémico e identificar patrones de expresión antigénica anómalos (aberrantes) que luego serán útiles para cuantificar la EMR. (**Tabla3 y 4**)

Tabla 3. Inmunofenotipo diagnóstico en LMA

Diagnóstico de LMA	**Expresión de marcadores**
Precursor	CD34, CD38, CD117, CD133, HLA-DR, CD45
Mielocítico Monocítico	CD13, CD15, CD16, CD33, CD65, MPOc, CD11c Esterasa No Específica (NSE), 35, CD14, CD64, lisozima, CD4, CD11b, CD36, NG2 (7.1) IREM2
Megacariocítico	CD41 (glicoprot. IIb/IIIa), CD61 (glicoprot. IIIa), CD42 (glicoprot.Ib)
Eritroide	CD235 (glicoforina A), CD71, CD105, CD36
Basófilo, mastocito y dendrítica plasmocitoide	CD123, CD203, CD22

Tabla4: Inmunofenotipo asociado a alteraciones citogenéticas/moleculares recurrentes

Inmunofenotípico	**Citogenético**	**Molecular**
MPO+, CD13+, CD33+d, CD34+, CD19+, CD56+/–, HLA-DR+	t(8;21) (q22;q22.1)	RUNX1-RUNX1T1
MPO+, CD13+ heter, CD33homog, HLA-DR–	t(15;17) (q22;q12)	PML-RARα
MPO+, CD13+, CD33+, CD2+, HLA-DR+	inv(16)(p13;1q22) t(16;16) (p13.1;q22)	CBFB-MYH11

La determinación del recuento de blastos por citometría de flujo no sustituye al medulograma

Estudio citogenético-molecular
El estudio citogenético convencional (bandeo G) es mandatorio en la evaluación diagnóstica de las LMA, permitiendo su clasificación y definiendo subgrupos de riesgo ya que tiene un peso de valor pronóstico independiente. Se debe considerar el análisis de un mínimo de 20 metafases para definir un cariotipo normal.

Aproximadamente el 55% de los pacientes presentan alteraciones citogenéticas, y hasta 80-85% en los niños.
El estudio molecular por FISH o RT-PCR es una herramienta útil para evidenciar alteraciones crípticas, y cuando el estudio citogenético no es concluyente.
Mediante técnicas moleculares se pueden detectar las siguientes alteraciones génicas: PML-RARA, RUNX1- RUNX1T1, CBFB-MYH11, MLLT3-KMT2A, NPM1, CEBPA, FLT3, KIT RUNX1, ASXL1, TP53 y BCR-ABL1 (en M0) (**Tabla 5**).

Tabla 5: Estudios moleculares

ALTERACIÓN	RT-PCR	PCR (ARN/ADN)	FISH	UTILIDAD
t(8;21)	RUNX1-RUNX1T1		RUNX1-RUNX1T1	Clasificación/EMR
inv(16) o t(16;16)	CBFB-MYH11		CBFB-MYH11	Clasificación/EMR
t(9;11)	MLLT3-KMT2A		Rearreglos KMT2A	Clasificación/EMR
t(9;22)	BCR-ABL1		BCR-ABL1	Clasificación/EMR
t(6;9)			DEK-NUP214	Clasificación
		NPM1		Clasificación/EMR
		CEBPA		Clasificación
		RUNX1		Clasificación/Pronóstico
		KIT		Pronóstico
		FLT3-ITD		Pronóstico
		ASXL1		Pronóstico
		TP53		Pronóstico

Dada la promiscuidad de este gen, la técnica de elección para el estudio de rearreglos de KMT2A es FISH con sondas de breakapart. La búsqueda del rearreglo BCR-ABL1 es particularmente importante en los pacientes con LMA indiferenciada ya que de ser LMA Ph (+) se verían beneficiados con el tratamiento con ITK. Aproximadamente el 10% de las pacientes pediátricos presentan FLT3-ITD, y 5-10% presentan mutaciones puntuales.
Una nueva entidad provisional "LMA con RUNX1 mutado" ha sido incluida en la nueva clasificación OMS 2016, asociada con mal pronóstico. Representa el 10% de las LMA, asociada a sexo masculino, morfología más inmadura y cambios displásicos, y su incidencia aumenta con la edad. Es mutuamente excluyente con las LMA con anomalías genéticas recurrentes, y es frecuente la presencia de otras mutaciones.
Considerar mutaciones en TP53 y ASXL1 ya que han sido asociadas con mal pronóstico.
En LMA que involucre al factor de unión al núcleo (CBF), en particular en LMA con t(8;21), la presencia del gen KIT mutado podría estar asociado con peor pronóstico y se aconseja monitorear EMR por todas las técnicas disponibles. La EMR negativa anularía el efecto negativo del KIT mutado en el pronóstico de la enfermedad.

Factores pronósticos

- **Edad**: la LMA congénita, sumamente infrecuente (<5%), es diagnosticada en el período neonatal. Asociada a hiperleucocitosis (> 100.000/mm3), compromiso cutáneo, afectación del SNC (50%) y hepatoesplenomegalia masiva. En el 80% de los casos corresponden a FAB M4 o M5 con expresión de NG2 (7.1) por CFM y se correlacionan con anomalías del 11q23. Si bien estos pacientes tienen muy mal pronóstico, se han documentado remisiones espontáneas en ausencia de alteraciones en 11q23, por lo que se debe confirmar dicha alteración para iniciar tratamiento rápidamente.
- **Recuento leucocitario**: La hiperleucocitosis (>50.000-100.000/mm^3) se asoció a mayor mortalidad temprana aunque su impacto en el pronóstico general es controvertido.

- **Citogenético/molecular:** el cariotipo y determinadas alteraciones moleculares son los factores pronósticos más importantes para predecir la probabilidad de obtener RC, riesgo de recaída (RR) y SG, definiendo tres grupos: favorable, intermedio y adverso. (**Tabla 6**). La mayor incidencia de alteraciones de pronóstico intermedio-desfavorable en adultos mayores explica en parte la peor evolución de este grupo etario (> 60 años). En pacientes < 18 años constituye un factor pronóstico relevante, pero la definición de riesgo se asocia a otras características que definen conducta terapéutica. (Ver tratamiento en pediatría).

Tabla 6: Sistema pronóstico ELN (European Leukemia Network)

Grupo genético	Subtipos
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11 NPM1 mutado in FLT3-ITD/FLT3-ITD BAJO CEBPA mutación bialélica
Intermedio	NMP1 mutado y FLT3-ITD (alto) NPM1 no mutado sin FLT3-ITD/FLT3-ITD bajo (sin alt. genéticas de riesgo adverso) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A Alteraciones citogenéticas no clasificadas como favorables o desfavorables.
Adverso	inv(3)(q21.3q26.2);t(3;3)(q21.3;q26.2);*GATA2, MECOM* t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11)(v;q23.3); KMT2A (MLL) reordenado t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 -5 o del(5q); -7; -17/alt(17p); cariotipo complejo, cariotipo monosomal NMP1 no mutado y FLT3-ITD (alto) RUNX1 mutado ASXL mutado TP53 mutado

Una categoría citogenética con particular mal pronóstico es el "cariotipo monosómico" (CM) definido por la presencia de al menos dos monosomías autosómicas (no cromosoma sexual) o una monosomía autosómica en combinación con una alteración estructural (excepto alteraciones en el CBF). En la clasificación de European Leukemia Network (ELN) se encuentra incluida en el grupo de riesgo adverso junto al cariotipo complejo; su determinación aislada ha demostrado impactar tanto o más adversamente que cuando está asociado a cariotipo complejo.

Las hiperdiploidías altas (>65 cromosomas), más frecuentes en adultos, se asocian a un pobre pronóstico aunque no deben ser clasificadas de esta manera sin antes evaluar la presencia de alteraciones específicas. Los cariotipos hiperploides puros (ganancia de cromosomas completos sin alteraciones estructurales ni monosomías asociadas) tienen especialmente un mal pronóstico.

En todas las LMA evaluar FLT3-ITD ratio por análisis de fragmentos. Estudios recientes sugieren que los pacientes con ratio <0.5 (bajo) tienen un riesgo comparable a los pacientes NPM1 mutado sin FLT3-ITD. Ambos grupos son ahora considerados de riesgo favorable (**Tabla 6**).

Además de FLT3-ITD, tener en cuenta la evaluación de mutaciones en los codones D835 o I836 del dominio quinasa de FLT3, ya que podrían representar blancos terapéuticos.

Las LMA Ph (+) son principalmente LMA-NOS, con alteraciones en el CBF o asociadas a cambios displásicos y su incidencia no supera el 3% de todas las LMA. La presencia de BCR-ABL1 la ubica en el grupo pronóstico desfavorable.

Ciertos parámetros pueden ser útiles para distinguir entre LMA Ph (+) de novo y LMC en crisis blástica: los antecedentes clínico-hematológicos propios de LMC (basofilia, esplenomegalia), la identificación de la isoforma del BCR-ABL1 y el porcentaje de metafases Ph (+). No obstante, estudios preliminares sugieren que la detección de alteraciones en ciertos genes (IGH, TCR, IKZF1 y/o CDKN2A) podría ayudar a determinarlo.

Dentro de los reordenamientos del gen KMT2A, la t(9;11)(p21.3;q23.3) es la de mejor pronóstico, confi-

riendo riesgo intermedio.

Los pacientes > 60 años tienen peor evolución, aunque la edad no debe ser considerada per se como una contraindicación al tratamiento intensivo.

- **LMA secundarias**: los pacientes con antecedentes de tratamientos quimioterápicos tienen > RR y <SG que aquellos sin antecedentes. (**Tabla 7**).

Tabla7: LMA-T

Característica	Inhibidores topoisomerasa II	Agentes alquilantes
Latencia	2-3 años	5-7 años
FAB	M2 M4 M5	MDS M1 M4
Alt citogenéticas	t(9;11) t(8;21) alt. 11q23.3	-7 -5
SMD previo	Infrecuente	Frecuente
Pronóstico	Intermedio	Pobre
SMD: mielodisplasia.		

Tratamiento

A partir de este punto la guía considerará por separado a pacientes < ó > de 18 años de edad.

Tratamiento LMA en < 18 años

Los resultados en niños con LMA han mejorado en los últimos años, obteniéndose una SLE a 5 años de alrededor del 50%. Estos avances son consecuencia de la inclusión de los pacientes en estudios clínicos, en la administración de quimioterapias más intensas, la incorporación del trasplante de células hematopoyéticas y en las mejores medidas de soporte.

De acuerdo al esquema de tratamiento tipo BFM, los enfermos se dividen en 2 grupos de riesgo:

Riesgo estándar (RE) y alto (RA): en base a la morfología, el inmunofenotipo, los estudios citogenéticos y moleculares y la respuesta al tratamiento evaluada en la MO al día 15 de la 1a. inducción (AIE) y en algunos casos especiales al día 22. La inmunotipificación es especialmente útil para la definición de los FAB M0, M6 y M7, y su función es complementaria en los demás subtipos.

RE: Se define de acuerdo a la clasificación actual de la OMS 2016: LMA con t(8;21) e inv(16) o presencia de rearreglos moleculares correspondientes: AML1-ETO o RUNX1- RUNX1T1 o CBFβ-MYH11 y a la buena respuesta en la MO del día 15: ≤5% de blastos.

RA: Si el paciente presenta una MO aplásica al día 15 sin blastos pero al día 22 recupera la celularidad a expensas de blastos, estos pacientes son considerados de RA independientemente de las características morfológicas y de los resultados del citogenético.

Todos los pacientes del protocolo, excepto los niños con síndrome de Down, ya sean riesgo RE o RA reciben 2 cursos de inducción: AIE y HAM de aproximadamente 56 días de duración, luego realizan 2 bloques de QT: AI y haM y posteriormente cumplen una fase de intensificación con altas dosis de AraC y etopósido.

La PAMO correspondiente al día 15 (contando desde el día 1 de la inducción) debe efectuarse a todos los pacientes. Si la respuesta al tratamiento es buena y el estado del paciente lo permite, la terapia con el bloque HAM debería comenzar el día 28, luego de realizar otra punción de MO para evaluación de la misma.

La diferencia entre los grupos de RE y RA es que los primeros NO continúan con la fase de mantenimiento, mientras que los de RA reciben 1 año de mantenimiento en caso de no tener donante.

La profilaxis de SNC se realiza con PL con AraC/dexametasona, no reciben radioterapia preventiva.

Los pacientes de RE según citogenético y con < 5% de blastos en la MO del día 15: No tienen indicación de AloTCPH en 1ª. RC, aún contando con un hermano histoidéntico.

Los pacientes de RA, con donante histoidéntico, serán trasplantados en 1ª RC luego de los bloques AI y haM.

Recomendaciones generales en pediatría

En caso de hiperleucocitosis o signos o síntomas de hiperviscosidad deben realizarse procedimientos de citorreducción rápida: exsanguinotransfusión o leucoaféresis.

Los pacientes con una gran masa de células leucémicas (leucocitosis > 50.000/mm^3 o visceromegalia considerable) reciben una terapia previa para lograr una citorreducción lenta y cuidadosa con hidroxiurea a 1g/m2/dosis cada 6 horas (4 g/m^2/día) por vía oral. También se puede administrar 6-tioguanina (40 mg/m^2/día VO) y AraC (40 mg/m^2/día SC o IV). En caso de no disponer de hidroxiurea o que la vía oral no pueda ser utilizada se indicará solamente AraC IV. Si después de 3 días no se reduce el recuento de blastos pero no existen signos ni síntomas de hiperviscosidad es recomendable comenzar inmediatamente con la inducción; si existe riesgo importante de sangrado asociado a plaquetopenia severa más el agregado de la leucocitosis puede comenzarse eventualmente con dosis reducidas de idarrubicina (IDA). La fase previa no debería superar los 7 días.

La PL diagnóstica inicial no debe realizarse en presencia de hiperleucocitosis (>100.000/mm^3). A los pacientes con infecciones graves y función cardíaca alterada que no estén en condiciones de recibir el AIE, también se les puede administrar una fase citorreductiva. La inducción de AIE recién debe ser administrada después de mejorar el estado general del paciente.

Lineamientos para los pacientes con síndrome de Down.

La QT está indicada tanto en los casos de síndrome de Down con LMA, como en aquellos casos que presenten recuentos de blastos menores a 20-30% en médula ósea, considerados cuadros de mielodisplasias.

Durante la inducción AIE, los niños reciben sólo dos tercios de la dosis de antraciclinas (8 mg/m^2 IDA); se les administra filgrastim luego de la MO del día 15.

No se administra el bloque HAM.

Este grupo de pacientes recibe la fase de mantenimiento, pero sin PL con QT IT, luego de haber completado las 8 PL indicadas, es decir que sólo reciben 1 PL con IT durante dicha fase.

La terapia completa del SNC consiste en 8 dosis de AraC por vía IT.

Si bien presentan una alta incidencia de LMA megacarioblástica, la cual pertenece al grupo de RA, no tienen indicación de TMO debido a la toxicidad que éste representa y a los buenos resultados en cuanto a probabilidad de SLE.

Tratamiento en > 18 años

Principios del tratamiento

El esquema de tratamiento de la LMA consiste en una inducción a la remisión y una fase de consolidación. El objetivo de la inducción es lograr la remisión de la enfermedad y el de la consolidación erradicar la enfermedad residual no medible para lograr la curación; sin consolidación recaen virtualmente el 100% de los pacientes.

Las estrategias de inducción están influenciadas por los factores pronósticos individuales de cada paciente como la edad, comorbilidades, PS, síndrome mielodisplásico previo. Sin embargo, son las alteraciones citogenéticas y moleculares los factores pronósticos más significativos para la respuesta, la SLL y SG.

- Adultos jóvenes (18-65/70años)

Tratamiento de inducción a la remisión: consiste en el tradicional esquema "7+3", que incluye 7 días de infusión continua intravenosa de **Ara-C** 100-200 mg/m^2/día más 3 días de una antraciclina: **daunorrubicina** (DNR) 60-90 mg/m^2/día, **mitoxantrona** (MTT) 12 mg/m2/día o **idarrubicina** (IDA) 12 mg/m^2/día.

Con este esquema se obtiene una tasa de RC de 60-85% en < 60 años y de 40-60% en mayores.

Diversos estudios han evaluado modificaciones al esquema estándar:

- Daunorrubicina 90mg/m^2/día x 3: demostró ser beneficiosa en cuanto a tasa de RC y SG en todos los grupos de riesgo citogenético, hasta los 65 años, cuando se lo comparó con la dosis de 45 mg/m^2/día. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas cuando se la comparó con la dosis de 60 mg/m^2/día. (En este estudio se utilizaron antraciclinas en un segundo ciclo por lo que no se puede descartar completamente un beneficio de la dosis de 90 mg/m^2).

La frecuencia del compromiso del SNC es muy baja (< 5%), por lo que la profilaxis debe realizarse sólo en pacientes hiperleucocitarios, linaje monocítico, leucemia con linaje ambiguo o en pacientes con síntomas neurológicos, previo estudio de imágenes. La PL en pacientes asintomáticos puede ser realizada luego de alcanzada la recuperación hematológica.

A los 14 días de la inducción, sugerimos evaluación morfológica de MO para decidir conducta. (**Tabla 8**).

Tabla 8: LMA-Inducción: Conducta en MO +14/21

Aplásica/ hipocelular (<5% blastos)	Aguardar recuperación
Hipocelular con blastos	Reevaluar a los 7 días. (Considerar repetir esquema "7+3").
Hipercelular con blastos (persistencia de infiltración)	Reinducción • AraC (1 a 2 g/m2 c/12hs por 3 días) ± antraciclinas • FLAG-IDA/CLAG-M • "7+3" si hubo quimiosensibilidad • Ensayo clínico

El uso de filgrastim no está recomendado rutinariamente en la aplasia post inducción. Podría aportar alguna ventaja en infecciones severas y en pacientes añosos para acortar el periodo de neutropenia.

Criterios de respuesta

- RC: <5% blastos en médula ósea y enfermedad extramedular; ausencia de bastones de Auer; neutrófilos >1.000/mm3; plaquetas >100.000/mm3; independencia de soporte transfusional de glóbulos rojos. Todos los criterios deben cumplirse.
- RCi: todos los criterios de RC excepto por neutropenia residual (<1.000/mm3) o plaquetopenia (<100.000/mm3).
- Estado morfológico libre de leucemia: <5% blastos en médula ósea y enfermedad extramedular; ausencia de bastones de Auer pero sin recuperación hematológica. La médula no debe ser aplásica para ser catalogado como tal (>10% de celularidad).
- RC con EMR negativa (RCEMR-): por CFM o RT-PCR si tenía un marcador genético estudiado.
- Recaída hematológica (después de RCEMR-, RC o RCi): >5% blastos en médula ósea; o reaparición de blastos en SP; o desarrollo de enfermedad extramedular.
- Recaída molecular (después de RCEMR-): recurrencia de EMR por CFM o RT-PCR si tenía un marcador molecular estudiado. Aún por definir la sensibilidad y valores de corte de las pruebas.

Tratamiento de consolidación

Depende fundamentalmente del grupo de riesgo citogenético/molecular; para ello, recomendamos basarnos en la clasificación de riesgo de la European Leukemia Net (ENL) del 2017.

- Riesgo favorable

La indicación es Ara-C 1-1,5 g/m^2 cada 12 hs por 3 días con/sin antraciclinas, por 2-4 ciclos. El consenso de la subcomisión, en base a la experiencia, es utilizar Ara-C 1-2 g/m^2 cada 12 hs por 3 días (dosis total hasta 12 g/m^2).

Estudios recientes sugieren que las dosis mayores a 1 g/m^2/dosis se encuentran por encima de la meseta terapéutica por lo que agregarían más toxicidad sin aumentar el efecto antileucémico, y que podría ser suficiente 1-2 ciclos únicamente de consolidación.

El autoTCPH es una alternativa a las consolidaciones con dosis intermedias de citarabina; con iguales resultados en cuanto a SG.

Estos pacientes no tienen indicación AloTCPH ya que el RR es menor que el riesgo relacionado al trasplante.

La determinación de EMR molecular en t(8;21) debe ser evaluada con cautela (clearence lento) y correlacionarla con el inmunofenotipo para descartar la persistencia del clon leucémico.

La EMR por CFM al final de la inducción se propone como un factor pronóstico relevante. Sin embargo, aún no está establecido como herramienta para la decisión terapéutica.

- Riesgo intermedio (sólo 1 y 2 ya no)2

- Candidatos a trasplante: la indicación es AloTCPH en sus variantes (relacionado, no relacionado, haplotrasplante, cordón). En aquellos pacientes sin FLT3-ITD/FLT3ITD(bajo) ni NPM1 mutados la sugerencia es AloTCPH, aunque persiste controversia en este punto.
- No candidatos a trasplante: Ara-C 1-2 g/m^2 cada 12 hs por 3 días con/sin antraciclinas, por 3-4 ciclos.

- Riesgo adverso

La indicación es el AloTCPH.

**Para más información sobre la estrategia de trasplante remitirse a la sección correspondiente de esta guía.*

Adultos mayores (>65/70 años)

Estos pacientes presentan peor pronóstico, con menores tasas de RC, mayor mayor mortalidad y refractariedad relacionadas al tratamiento, con una SG a 5 años del 5-10%.

Factores de mal pronóstico:

- Relacionados con el paciente: comorbilidades, pobre PS, historia previa de enfermedad hematológica o leucemia asociada a QT.
- Relacionados con la enfermedad: cariotipo desfavorable, alteraciones moleculares, resistencia multidroga.

Evaluación previa al inicio del tratamiento para definir pacientes aptos para QT estándar:

- Índice de comorbilidad de Charlson (CCI).
- Hematopoietic cell transplantation-comorbidity index (HCT-CI) (puntaje mayor o igual a 3 se relaciona con una mortalidad temprana de hasta el 30%).

No existe un algoritmo ampliamente aceptado.

En pacientes aptos se recomienda retrasar el inicio del tratamiento y adaptarlo según el perfil citogenético-molecular; los pacientes de RA no se beneficiarían con tratamiento intensivo (en nuestro país es difícil obtener el resultado a corto plazo).

El tratamiento debe ser individualizado, considerando las características particulares de cada paciente, en forma consensuada.

Inducción

Tratamiento quimioterápico estándar ("7+3")

- Pacientes aptos (PS 0-2 y mínima comorbilidad) y citogenético/molecular de riesgo favorable-intermedio: antraciclinas (DNR 60 mg/m^2, IDA 12 mg/m2 o MTT 12 mg/m^2) por 3 días + AraC 100-200 mg/m^2 por 7 días. Baja tasa de respuesta completa en riesgo desfavorable.

Tratamiento con hipometilantes

-Pacientes aptos, con citogenético/molecular desfavorable.
-LMA 2° a SMD
-Pacientes no aptos para tratamiento estándar.

Varios estudios de fase 3 (AZA-001, AZA-AML-001, DACO-016) han comparado el uso de hipometilantes (decitabina y azacitidina) vs otros esquemas de tratamiento convencionales en pacientes no aptos demostrando mayor SG asociado a buena tolerancia, menos días de internación y menor requerimiento transfusional.

La dosis recomendada de azacitidina es de 75mg/ m^2/día por 7 días, cada 28 días.

La dosis recomendada de decitabina es de 20mg/m^2/día por 5 días, cada 28 días.

Tratamiento con bajas dosis AraC

- Pacientes no aptos para tratamiento estándar

De acuerdo al estudio UK NCRI AML14 el tratamiento con dosis bajas de AraC demostró mayor tasa de RC en relación a hidroxiurea (18% vs 1%), con una SG de pocos meses. No se ha demostrado beneficio en pacientes con citogenético adverso.

La dosis recomendada es de 20 mg c/12 hs (SC) por 10 días cada 4-6 semanas o 20mg/m^2/día (SC) por 14 días.

Tratamiento sostén

- Hidroxiurea 1-2 gr/m2/día, como citorreductor y sostén con hemoderivados.

Consolidación

Se basa en la respuesta al tratamiento de inducción (RC-RCi vs respuesta nula), el PS actualizado, la toxicidad residual y comorbilidades. Los mayores riesgos son el RR y en segundo lugar la muerte en RC, que

aumentan según edad y PS post-RC.
No existe consenso en cuanto a la cantidad de ciclos, el número de drogas o las dosis necesarios para conseguir mejores resultados en este grupo de pacientes.

Pacientes en RC-RCi post-terapia estándar, con buen PS, riesgo citogenético/molecular favorable-intermedio pueden ser considerados para recibir dosis mayores de AraC (2-3 ciclos de 0,5-1 gr/m2 cada 12 hs por 3 días o cada 24 hs por 6 días).
Si bien el RIC-AloTCPH es una opción potencialmente curativa, su indicación es limitada debido a la alta comorbilidad. Podría considerarse RIC-AloTCPH como opción terapéutica en pacientes con RC post-inducción, con comorbilidades aceptables y donante disponible.

Pacientes en RC-RCi post-tratamiento hipometilante han logrado un adecuado control de la enfermedad, con supervivencia prolongada. No existe consenso, pero la mayoría de las recomendaciones indican continuar con igual esquema hasta progresión de enfermedad o toxicidad limitante.

Monitoreo de EMR en LMA
La enfermedad residual debe ser monitoreada por morfología, inmunofenotipo y expresión de aberraciones moleculares.
En aquéllos que presentan alteraciones moleculares, su evaluación post-inducción permite definir enfermedad refractaria y adecuar conducta. Sin embargo, un bajo nivel de positividad en la evaluación por RQ-PCR de RUNX1-RUNX1T1 (AML/ETO) o de CBFB-MYH11 puede ser detectado en pacientes con remisiones prolongadas. La mediana de tiempo entre recaída molecular y clínica varía entre diferentes subtipos genéticos (2-8 meses). La presencia de mutaciones en el gen NMP1 también permite la detección de EMR, además de definir pronóstico.
La evaluación de EMR por CFM permite establecer, con las actuales tecnologías (≥8 colores), la persistencia del clon leucémico. La estandarización y los controles de calidad de esta tecnología, son esenciales para demostrar su impacto pronóstico independiente. Actualmente, diferentes grupos terapéuticos la incluyen en sus ensayos clínicos en la evaluación de respuesta inicial o pos-consolidación y durante mantenimiento.

Otras drogas
- **Clofarabina** (20-30mg/m^2/día x 5 días): actualmente en uso en estudios de fase 2-3 como monoterapia o asociada a AraC en dosis bajas o intermedias (1g/m^2/día x 5 días); usado como puente al trasplante.
- **ATRA**: asociado a esquema 7/3 en pacientes con mutación NMP1 ha demostrado resultados consistentes en mayor SLR, SLE y SG.
- **Gentuzumab ozogamicin**: fue aprobado en el 2000 por la FDA (Food and Drug Administration) para pacientes > 60 años en 1ª recaída luego de un año de RC y no candidatos a trasplante. Posteriormente, fue retirado del mercado norteamericano en base a los resultados del estudio randomizado del SWOG S0106 que utilizó QT en inducción con o sin GO donde no se observó beneficios en términos de RC y sí mayor toxicidad. Como luego fueron publicados 2 estudios randomizados, el ALFA- 070 y el AML16, que demostraron beneficio con dosis única de GO en inducción y consolidación en la SLE y SG sin aumentar la toxicidad, en pacientes mayores de grupos de riesgo favorable e intermedio, se evalúa la reincorporación del GO en este grupo de pacientes.
- **Dasatinib**: Pacientes con diagnóstico de LMA CBF y mutación de c-KIT (presente en 1/3 de los pacientes) se beneficiarían con el agregado de Dasatinib (inhibidor de c-KIT) a la QT convencional, consolidación y mantenimiento.
- El agregado de **cladribina** al "7+3" (esquema DAC) demostró mayor tasa de RC y SG. El aumento en la SG es más significativo en pacientes ≥50 años con CTG de RA y leucocitosis mayor a 50.000/mm^3.
- **Inhibidores de FLT3**: Un trabajo reciente del CALGB (estudio RATIFY) mostró aumento en la SLE y SG en pacientes con mutación del FLT3 que recibieron el inhibidor de multiquinasa midostaurina en la inducción (AraC más DNR) y en el mantenimiento durante 1 año, en pacientes jóvenes (< 60 años) con cualquiera de los dos tipos de mutaciones (ITD y TKD).

LMA recaída/refractaria en adultos

Definiciones

Refractariedad primaria: corresponde a pacientes que no alcanzan RC luego de 2 ciclos de QT de inducción. Entre 10-40% de los pacientes con LMA son refractarios primarios.
Sin embargo, la persistencia de blastos en MO del día +14 se asocia a pronóstico adverso y permite direccionar el tratamiento.

- MO hipocelular con blastos día +14/21: se sugiere reevaluar a los 7 días (alternativamente repetir inducción con esquema de QT idéntico al 1° [si clínicamente posible: ausencia de infección no controlada]). Este subgrupo tiene similares resultados con QT convencional o con esquemas con altas dosis de AraC.
- MO hipercelular con > 20% blastos día+14/21: En este caso se realiza re-inducción con intensificación de dosis permitiendo potenciar el tratamiento tempranamente (AraC [1.5 a 3 g/m^2 c/12hs por 3 días] ± antraciclinas, FLAG-IDA/CLAG-antracíclico, "7+3" si hubo quimiosensibilidad, ensayo clínico).

Los pacientes que no logran RC luego de 2 ciclos de inducción son REFRACTARIOS PRIMARIOS y su pronóstico es significativamente peor.

Recaída temprana: recaída dentro de los 6 meses luego de la RC1. La respuesta al tratamiento de rescate y la SG es significativamente peor que la recaída tardía.

Recaída tardía: recaída pasados 6 meses de la RC1.

Tanto en los casos de refractarios primarios como en las recaídas es indispensable definir prontamente su elegibilidad para AloTCPH ya que éste es el único tratamiento con probabilidad de cura. Aún así la SG no supera el 20 a 35% a los 4 años. La menor carga de enfermedad previa al AloTCPH es el predictor más importante de supervivencia. La QT de rescate debe incluir drogas que no hayan sido usadas en el primer ciclo de inducción. Esquemas sugeridos: FLAG-IDA, CLAG-IDA o Clofarabina+ADAraC.
Los índices pronósticos para pacientes R/R son útiles para identificar a los pacientes con mejores resultados. Uno de ellos es el índice de GOELAMS. (Ver **Tabla 9**).

Tabla 9: Índice pronóstico para pacientes con LMA refractaria/recaída. Índice GOELAMS

Factor	Puntos
RC1 duración	
≥ 12 meses	0
≤ 12 meses	1
FLT3-ITD estatus	
Negativo	0
Positivo	1
Citogenética	
Favorable/Intermedio	0
Alto riesgo	1
Puntuación otorga pronóstico: bueno=0 puntos (SLE 45% a 2 años), intermedio=1 punto (SLE 31% a 2 años), malo=2-3 puntos (SLE 12% a 2 años)	

Si el paciente no es candidato para AloTCPH, se pueden considerar ensayos clínicos o hipometilantes.
Otras opciones: cuidados paliativos asociados a bajas dosis de AraC, hidroxiurea o 6-mercaptopurina para controlar la hiperleucocitosis.

LMA y compromiso de SNC

➢Presencia de blastos confirmados por morfología o inmunomarcación (Cytospin o CFM).

El examen morfológico se realiza por Cytospin, teñido con May-Grunwald-Giemsa. La citología tiene una

especificidad >95%, pero una sensibilidad relativamente baja (<50%) y por lo tanto puede ser a menudo falsamente negativo.
La CFM es capaz de diferenciar blastos de células normales/reactivas en una muestra con escasa celularidad y así confirmar el compromiso de SNC. La PL debería realizarse por expertos, especialmente la inicial, y ante la sospecha de ser traumática, no se administre medicación y se repita.
Las muestras se deben colocar en un tubo con un inhibidor de proteasas (Transfix – Citomark) inmediatamente luego de la punción. Considerar que la sensibilidad depende directamente del volumen disponible para el análisis.
La CFM se considera más sensible que el cytospin para la detección de blastos en LCR, con una sensibilidad y especificidad cercanas al 100%. Sin embargo, se necesita información adicional para determinar su importancia clínica en ausencia de blastos morfológicamente evidentes.
Es importante que la PL no haya sido traumática. Ante la sospecha de contaminación con sangre, se considerará que existe compromiso del SNC en los siguientes casos:

- Recuento celular > 5/mm^3 y predominio de blastos sobre la base de los preparados para citocentrifugado y una relación entre el recuento eritrocitario/leucocitario en el preparado del centrifugado ≤ 100: 1.
- Engrosamiento meníngeo evidente en las imágenes de la RMN o TAC de cerebro.
- La parálisis de los pares craneales sirve como indicio de un compromiso inicial del SNC cuando no existe otra causa identificable, y aún en ausencia de células en el LCR, son considerados como tal.

Se recomienda la punción lumbar con doble o triple medicación intratecal si glóbulos blancos > 50.000, FAB M4 o M5, en linaje ambiguo o ante síntomas neurológicos. Previamente realizar TAC o RNM. Las altas dosis de AraC atraviesan la barrera hematoencefálica y por lo tanto podrían llegar a reemplazar la QT IT. La formulación liposomal de AraC para uso intratecal no se halla disponible en nuestro país.
Si el paciente presenta compromiso inicial de SNC se deben realizar IT 2 veces por semana hasta la desaparición de los blastos y luego semanal por 3 a 4 semanas más.
En pacientes con lesiones intraparenquimatosas considerar la punción o biopsia de la misma y tratamiento con radioterapia más IT o AD AraC con dexametasona.

Bibliografía LMA Adultos

1. Döhner H, Estey EH, Grimwade D et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ENL recommendations from an international expert panel. Blood 2016 Nov 28. pii: blood-2016-08-733196. [Epub ahead of print]
2. Aber D, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016; 127: 2391-2405.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Myeloid Leukemia Version 1.2016 NCCN.org.
4. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2015;373(12):1136-52.
5. Dombret H, Gardin C. Advances in Acute Myeloid Leukemia. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. Blood 2016;127(1):53-61.
6. Estey E. Acute myeloid leukemia: 2016 Update on risk-stratification and management. Am J Hematol 2016;91(80):824-46.
7. Lowenberg B. Sense and nonsense of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia. Blood 2013;121(1):26-28.
8. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with 30% blasts. Blood. 2015.Jul 16;126(3):291-9.
9. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cyta-

rabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2012;30:2670–7.

10. Sasine JP, Schiller GJ. Emerging strategies for high-risk and relapsed/refractory acute myeloid leukemia: novel agents and approaches currently in clinical trials. Blood Rev 2015; 29:1-9.
11. Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S, et al. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. J Clin Oncol 2012;30(20):2441-2448.
12. Felicitas T, Richard F, Michael H et al. How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia. Blood 2015;126(3):319-327.
13. Becker PS, Kantarjian HM, Appelbaum FR et al. Clofarabine with high dose Citarabine and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) priming for relapsed and refractory acute myeloid leukaemia. Br J Haematol 2011; 155: 182-189.
14. Grimwade D. et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. Blood. 2010 ;116(3):354-65.
15. Ho A. et al. Allogeneic stem cell transplantation improves survival in patients with acute myeloid leukemia characterized by a high allelic ratio of mutation FLT3-ITD. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2015;1-8.
16. Stölzel F. et al. Karyotype complexity and prognosis in acute myeloid leukemia. Blood Cancer J. 2016;6:e386

Bibliografía LMA Pediatría

1. Balgobind Brian V. et al. Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/MLL- rearranged acute myeloid leukemia: results of an international retrospective study, Blood, Sep 2009; 114.
2. E ter Bals and GJ Kaspers. Treatment of childhood acute myeloid leukemia. Expert Rev Anticancer Ther, Oct 2005; 5(5): 917-29.
3. Creutzig U. et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from and international expert panel. Blood 2012; 120(16):3187-3205.
4. Harrison Christine J. et al. Cytogenetics of Childhood Acute Myeloid Leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment Trials AML 10 and 12, J. Clin. Oncol. Jun 2010; 28: 2674 - 2681.
5. Horan J. et al. Impact of Disease Risk on Efficacy of Matched Related Bone Marrow Transplantation for Pediatric Acute Myeloid Leukemia: The Children's Oncology Group. J. Clin. Oncol. Dec 2008; 26: 5797 – 5801.
6. Niewerth D. et al. A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia. Blood, Sep 2010; 116: 2205 - 2214.
7. Pui Ching-Hon et al. Childhood and Adolescent Lymphoid and Myeloid Leukemia. Hematology 2004:118-145.
8. Rubnitz JE. Childhood acute myeloid leukemia. Curr Treat Options Oncol, Feb 2008; 9(1): 95-105

Leucemia promielocítica aguda

ÍNDICE

Diagnóstico 381
Factores de riesgo. Grupos pronósticos 382
Tratamiento 383
LPA en pediatría 388

Leucemia promielocítica aguda (LPA). Introducción

La LPA es un subtipo de LMA caracterizada por la translocación del gen PML (cromosoma 15) con el gen RARα (cromosoma 17), generando una proteína de fusión PML-RARα, la cual ocasiona un bloqueo en la diferenciación mieloide y una acumulación de promielocitos leucémicos.

Es una entidad nosológica particularmente agresiva por su evolución *hiperaguda* y una coagulopatía inicial potencialmente fatal. Constituye una neoplasia única, que con tratamientos dirigidos suele alcanzar la curación, en algunos casos incluso sin exposición a QT citotóxica.

Dentro de la clasificación FAB, corresponde a M3 y M3v (*por variante microgranular*), en la clasificación OMS, integra el subgrupo de "*LMA con anormalidades genéticas recurrentes*" y de riesgo bajo de recaída.

Tiene una incidencia casi constante con respecto a la edad, predominando en adultos jóvenes, a diferencia de las otras LMA.

Clínicamente, representa una **emergencia médica** con alta mortalidad temprana por hemorragia, CID y fibrinólisis, por lo cual debe ser tratada ante la sospecha diagnóstica.

Diagnóstico

Evaluación clínica inicial

Es una neoplasia de muy rápida evolución, por lo tanto, en general, los pacientes no desarrollan visceromegalias ni otros signos de infiltración. La signo-sintomatología es dependiente de la diátesis hemorrágica e implica un alto riesgo de muerte por CID y/o fibrinólisis. A diferencia de otras LMA, cuando los pacientes se presentan con recuentos leucocitarios superiores a 10.000/mm^3 son considerados "*hiperleucocitarios*". En la variante microgranular, suelen presentar >50.000/mm^3 y aún superar 100.000/mm^3

Modo de presentación frecuente: leucopenia, plaquetopenia y diátesis hemorrágica

Las complicaciones trombóticas se pueden presentar al diagnóstico o durante la inducción, son espontáneas o asociadas a catéteres y punciones.

Estudio hematológico

Citomorfología y citoquímica de SP y MO.

Laboratorio:

1. Hemostasia: APTT, TP, TT, fibrinógeno, DD, PDF.
2. LDH, glucemia, uremia, creatininemia, uricemia, hepatograma, serologías pre-transfusionales, grupo y factor.

En mujeres en edad fértil: prueba de embarazo.
ATRA es teratogénico. Contraindicado en el primer trimestre de embarazo.

Estudio de imágenes

1. Rx de tórax, previo ATRA
2. Ecocardiograma (fracción eyección ventricular izquierda: FEVI)
3. TAC/RMN cerebro: ante signos-síntomas neurológicos.
4. Evaluación odontológica-oftalmológica y psicológica

Morfología celular

Son promielocitos atípicos cuyo núcleo de forma arriñonada o bilobulado suele estar oculto por gránulos muy prominentes, y frecuentemente con bastones de Auer que pueden disponerse en manojos (células Faggot).

La LPA variante es la forma microgranular con granulación fina en el límite de la visibilidad, que a veces se percibe como un cambio en las propiedades tintoriales, suelen coexistir con células características.

La morfología es un elemento diagnóstico suficiente
para iniciar inmediatamente el tratamiento citodiferenciador.

Citoquímica
Mieloperoxidasa (MPO) intensamente positiva.

Inmunofenotipo
Evaluado por CFM: HLA-DR (-/+), CD34 (-/+), CD13 (+/++) heterogéneo, CD33 (+++) homogéneo, CD117 (+/-), CD11b (-). A diferencia de los promielocitos normales, el CD15 es de baja expresión (-/+). La expresión de CD56, CD2 y CD34 tiene impacto pronóstico negativo.

Estudios citogenético y molecular
En más del 98% de los pacientes las células leucémicas portan la t(15;17) (q22;q21) que causa la fusión de los genes RARα (receptor α del ácido retinoico) en el cromosoma 17 y el PML (promyelocytic leukaemia) en el cromosoma 15. Esta alteración puede ser detectada por estudio del cariotipo, FISH o RT-PCR. Esta última permite diferenciar las 3 isoformas (bcr1, bcr2, bcr3) que son indispensables para documentar la respuesta terapéutica (Remisión molecular: RMol) y el monitoreo de la EMR.
Existe un bajo porcentaje (alrededor del 10%) de formas crípticas, no detectables con el estudio citogenético convencional, pero que serán evidenciadas con RT-PCR y/o FISH.
La presencia de alteraciones citogenéticas adicionales a la t(15;17) NO modifican el pronóstico por el momento, si bien hay diferentes autores que plantean lo contrario.
Existen otras variantes citogenéticas

- t(11;17)(q23;q21) que produce el transcripto PLZF-RARα, resistente a los efectos del ATRA
- t(11;17)(q13;q21) con oncoproteína NuMA-RARAα, con respuesta variable al ATRA.
- t(5;17)(q35;q21) con oncoproteína NPM1-RARα, con respuesta variable al ATRA.

Estos casos se pueden detectar con el estudio citogenético o con el FISH para RARα break apart.

Al diagnóstico: citogenético, RT-PCR ± FISH

Las mutaciones en el gen FLT3 son frecuentes y se asocian con recuentos de glóbulos blancos altos, sin embargo, su valor pronóstico independiente sigue siendo tema de discusión.
En base a las evidencias actuales NO es recomendable incluir el estudio de otras mutaciones.

Inmunofluorescencia indirecta
Es útil y rápido para evaluar el patrón de la proteína PML en células leucémicas, mediante el anticuerpo monoclonal PG-M3. Permitiría un diagnóstico precoz pero no reemplaza a la PCR en el seguimiento, la cual define la isoforma del rearreglo para un adecuado monitoreo.

Factores pronósticos
Número de leucocitos y plaquetas
Existe consenso internacional en considerar al número de leucocitos al diagnóstico < ó > de 10.000/mm^3 asociado al recuento plaquetario < ó > 40.000/mm^3, para decidir el tratamiento adaptado al riesgo.
Ante las nuevas modalidades terapéuticas, que combinan dos agentes citodiferenciadores ácido all-trans retinoico (ATRA) y trióxido de arsénico (ATO), este concepto perdería peso como marcador de riesgo de recaída.

Edad: constituye un factor pronóstico relevante. Los adultos mayores (>60años) tienen significativamente peor evolución, debido a factores del huésped.

Inmunofenotipo: la expresión de **CD56** demostró ser un factor pronóstico adverso independiente en pacientes tratados con ATRA + antraciclinas.
El *Programa Español de Tratamiento en Hematología* (PETHEMA) lo incorporó en pacientes <60años en la definición de grupos de riesgo junto a los clásicos predictores de riesgo para definir la estrategia terapéutica. (**Tabla1**)

Grupos de riesgo
El PETHEMA y el *Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell' Adulto* (GIMEMA) definieron 3 grupos de RR que han condicionado la conducta terapéutica. (**Tabla1**)

Tabla 1. Grupos de riesgo según PETHEMA-GIMEMA

Leucocitos	Plaquetas	Riesgo de recaída
<10.000/mm^3	>40.000/mm^3	Bajo (RB)
<10.000/mm^3	≤40.000/mm^3	Intermedio (RI)
≥10.000/mm^3		Alto(RA)
La expresión de CD56 ≥20% al diagnóstico, implicará tratar al paciente según el grupo de riesgo superior (intermedio si es bajo, alto si es intermedio) aplicado a < 60años.		
El número elevado de leucocitos al diagnóstico se relaciona con mayor posibilidad de: muerte en inducción y recaída.		

Tratamiento

La introducción del ATRA (ácido all-trans retinoico) en el tratamiento ha mejorado ampliamente los resultados. Es un derivado de la vitamina A, con efecto citodiferenciador, que puede revertir la coagulopatía, evitando así la mayor causa de muerte durante la inducción. Por esta razón es fundamental procurar su rápida administración en todos los centros de salud y particularmente en los servicios de guardia/emergencias, dado que debe ser administrado inmediatamente ante la primera sospecha diagnóstica, basándose en la morfología celular y en la coagulopatía de laboratorio y/o clínica.

Las estrategias terapéuticas han sido diseñadas según observación y ensayos clínicos. La RC ocurre virtualmente en todos los pacientes que reciben esquema de inducción con ATRA + QT basada en antraciclinas.

Enfoque inicial ante la sospecha de LPA:

Ante la sospecha diagnóstica citomorfológica de LPA, se impone iniciar el tratamiento con **ATRA** sin demora junto al **sostén hemoterapéutico**, que consiste en corregir la plaquetopenia y los factores de coagulación deficientes.

Evaluar: recuento plaquetario, TP, APTT y fibrinógeno: cada 8 a 12 hs.
para mantener plaquetas >30.000 – 50.000/mm^3 y fibrinógeno >150mg/dL.

Utilizar: transfusiones de plaquetas, crioprecipitados o concentrados de fibrinógeno y plasma fresco congelado de acuerdo a la respuesta y evolución.
Considerar antifibrinolíticos si predomina la fibrinólisis.

Dosis ATRA: 45mg/m^2/día en dos tomas diarias, hasta alcanzar la RC (máximo 90días).
En pacientes menores de 20 años la dosis es 25mg/m^2/día en 2 tomas diarias.

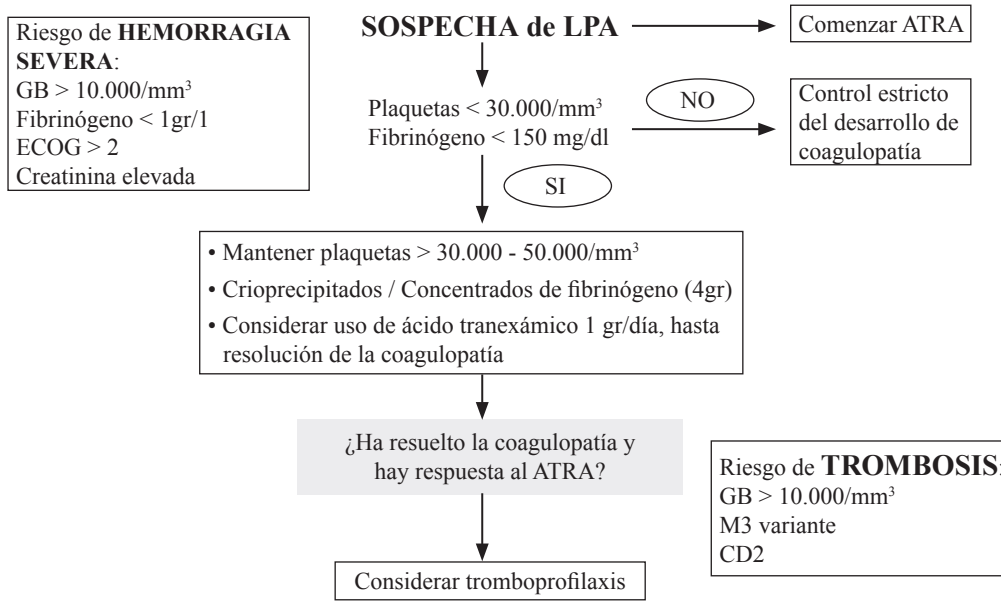
Si RB/I: ATRA y luego QT. El riesgo de síndrome de diferenciación es bajo.

Si RI/A CON coagulopatía significativa: Sostén con hemoderivados + ATRA durante 1 a 3 días antes de iniciar QT, siempre que no duplique leucocitos en 48hs.

Si RA SIN coagulopatía: ATRA + QT conjuntas (aún antes de confirmar el diagnóstico).

Se sugiere evitar colocación de catéter central en presencia de coagulopatía.

Tratamiento de la coagulopatía



Tratamiento de inducción

El objetivo es lograr la remisión hematológica completa (RHC) y el esquema más utilizado en nuestro medio es:

ATRA + QT basada en antraciclinas.

ATRA + idarrubicina (AIDA):

- ATRA 45mg/m^2/día hasta RC o hasta 90 días.
- IDA 12mg/m^2/día (días 2, 4, 6 y 8). (En > 60 años días 2, 4 y 6)

La mayoría de los pacientes pueden lograr RC sin AraC en inducción con menor toxicidad potencial.
En caso de no disponer de IDA la opción terapéutica es DNR a la dosis del esquema"7/3" + ATRA.

Consideraciones en pacientes de RB y RI.

- El ATO es el agente más efectivo en LPA. La inducción con la combinación ATRA+ATO es al menos tan efectiva como el esquema AIDA (Categoría 1A) aunque aún no se encuentra aprobado para este uso en el país.

Consideraciones en pacientes de RA.

- La QT debe iniciarse sin demora junto a ATRA para evitar el síndrome de diferenciación celular (SDC).
- Se recomienda no realizar leucoaféresis porque aumenta el riesgo de hemorragia fatal. Eventualmente, inducir citorreducción con hidroxiurea.
- Indicar corticoterapia para la profilaxis del SDC ante leucocitos >5000-10.000/mm3: Dexametasona 2,5 mg/m2 c/12hs EV desde el día 5 durante 15 días.
- El GO es un agente particularmente efectivo en esta patología. Algunos centros lo han utilizado en combinación con ATRA y/o ATO en inducción. No está disponible en Argentina.
- En pacientes de RA o con sangrados en SNC algunos protocolos realizan PL diagnóstica y profiláctica al final de la inducción.

Complicaciones durante el tratamiento de inducción

Efectos adversos de los agentes citodiferenciadores: ATRA -ATO.

- Cefalea, sequedad de piel (labios y escroto).
- Síndrome de diferenciación celular (SDC): conlleva riesgo de muerte en inducción. Tos seca, disnea, taquipnea, infiltrados pulmonares radiológicos, derrame pleural y/o pericárdico, síndrome de leak capilar,

fiebre, hipotensión, retención hídrica. Alteración de parámetros renales, dolor óseo. Requiere estrecho monitoreo de oximetría y control de peso diario. Plantea efectuar diagnóstico diferencial con otras situaciones clínicas (sepsis).

El SDC puede presentarse entre el día +2 de ATRA y hasta el +22 y si bien se asocia a leucocitosis, puede instalarse durante el período de recuperación de leucocitos. En general, acompañando el rápido ascenso leucocitario.

La administración de ATRA continúa hasta la RC por hemograma y examen morfológico de MO (máximo 90 días).

Tratamiento:

Dexametasona 10 mg cada 12 hs EV. Si los síntomas son severos, interrumpir ATRA hasta la resolución de signos y síntomas. El SDC se puede repetir.

Otros efectos menos frecuentes: reacciones cutáneas (síndrome de Sweet), pancreatitis, hipercalcemia, necrosis de médula ósea, pseudo-tumor cerebral (más frecuente en pacientes <20 años).

Tratamiento de consolidación

El objetivo es alcanzar la respuesta molecular.

Las estrategias de consolidación están basadas en la clasificación por RR. Con estos esquemas, más del 90% de los pacientes alcanzan R Mol. Sin embargo, aproximadamente un 20% presentarán recaída. Las estrategias de tratamiento se adaptan al riesgo para lograr la curación.

El tratamiento estándar consta de 3 ciclos de QT + 2 semanas de ATRA en cada uno.

Consolidación según inducción y riesgo.

Inducción				
	C	**Riesgo bajo**	**Riesgo intermedio**	**Riesgo alto**
ATRA + IDA (AIDA)	C1	**ATRA** 45mg/m²/d x15 días **IDA** 5mg/m²/d. x 4 días (1-2-3-4).	**ATRA** 45 mg/m²/d x 15 días **IDA** 5 mg/m²/d x 4 días (1-2-3-4) **AraC** 500 mg/m²/d x 4 días.1,2,3,4.	**ATRA** 45mg/m²/d x2s **IDA** 5 mg/m²/d x 4d + **AraC** 1000mg/m²/d x 4 d (1-2-3-4)
	C2	**ATRA** 45 mg/m²/d x 15 d **MTT** 10mg/m²/d x 3 días	**ATRA** 45 mg/m²/d x 15 días **MTT** 10 mg/m²/d x 3 días	**ATRA** 45 mg/m²/d x 15 días **MTT** 10 mg/m² x 5 d (1-2-3-4-5)
	C3	**ATRA** 45mg/m²/d x 15 días **IDA** 12mg/m² x 1 d	**ATRA** **IDA** 12mg/m² x 1d **AraC** 500mg/m²/d x 2días	**ATRA** 45 mg/m²/d x 2s días **IDA** 12 mg/m²/d x 1 d **AraC** 500mg/m²/d x 4 días.
ATRA: ácido all-trans retinoico - IDA: idarrubicina – MTT: Mitoxantrona. Se puede disminuir la dosis en mayores de 60 años (Consolidación correspondiente a BAJO RIESGO)				

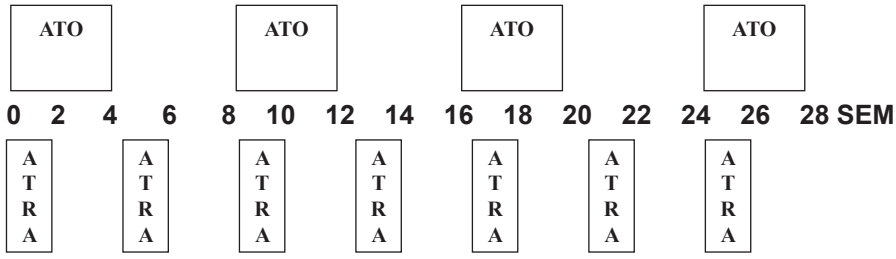
Todos los regímenes de consolidación, contienen dosis acumulativas elevadas de cardiotóxicos. Evaluar la función cardíaca antes de iniciar cada ciclo de consolidación.

En pacientes con contraindicación para antraciclinas

Riesgo BI (protocolo ALP 0406)

ATO 0.15 mg/kg/d por 5 días por 4 semanas (4 ciclos)

ATRA 45 mg/m^2 por 15 días cada 15 días por (7 ciclos)



Profilaxis de SNC

El ATO atraviesa la barrera hematoencefálica alcanzando niveles entre un 30-50% de los plasmáticos.

Evaluación de respuesta

Confirmar RMol por RQ-PCR al finalizar 3era consolidación
Tiene valor pronóstico

Si existiera persistencia de transcriptos PML-RARAα, intentar ATO como tratamiento de rescate o un esquema que incluya AraC. Al alcanzar la RMol, consolidar con AutoTCPH y de persistir aún, plantear AloTCPH.

Tratamiento de mantenimiento

Confirmada la respuesta molecular, el tratamiento de mantenimiento está particularmente recomendado en pacientes de riesgo intermedio/alto

Mantenimiento: esquema de tratamiento PETEHMA:
ATRA intermitente: 45mg/m^2/d x 15días cada 3 meses
6MP 50 mg/m^2/día
Metotrexate15 mg/m^2/semana
En periodos de 3 meses entre los pulsos de ATRA por 2 años.

El beneficio de realizar tratamiento de mantenimiento dependerá del esquema utilizado durante la inducción y consolidación, por lo tanto será apropiado realizarlo dentro del protocolo seleccionado. Es posible que la utilidad del mismo, dependa de múltiples variables: tipo de antraciclina, intensidad de la QT durante inducción/consolidación y RR del paciente.

Monitoreo EMR

El monitoreo de EMR en LPA debe realizarse con RT-PCR convencional o RQ-PCR para detectar transcriptos PML-RARα, en MO, con una sensibilidad de al menos 10^{-4}.

EMR post inducción: no tiene relevancia clínica, ya que la positividad de PCR en esta etapa temprana puede reflejar simplemente la maduración retardada en lugar de la resistencia.

EMR post 3era consolidación: en dicho momento es extremadamente relevante para determinar la RMol. Lograr la RMol en este punto es el objetivo terapéutico.

EMR durante mantenimiento

Comentario: la MO en general proporciona una mayor sensibilidad que la SP para la detección de EMR por tanto es el tipo de muestra de elección.

Sin embargo, luego de finalizado el tratamiento los pacientes podrían ser evaluados en SP y ante una prueba PCR-positivo se recomienda repetir la evaluación en médula ósea dentro de 2 semanas

Riesgo bajo: no requieren monitoreo (no lo justifica la baja tasa de recaídas).

Riesgo intermedio: cada 3 a 6 meses.

Riesgo alto: cada 3 meses durante el mantenimiento de 2 años y al completarlo, cada 6 meses durante 2 años. Posteriormente podría optarse por realizarlo en muestras de SP, pero no se ha definido durante cuánto tiempo.

El cambio de PCR(-) a PCR(+) debe ser confirmada en una muestra de MO dentro de un lapso de 2 a 4 semanas.

Si recaída confirmada
PCR (+) en dos determinaciones, proceder a esquema de rescate.

Si la segunda PCR es NEGATIVA:
Completar el mantenimiento y realizar monitoreo frecuente (cada 2-3 meses) por un adicional de 2 años.
Si el paciente desarrolla citopenias y la PCR (-), evaluar estudio completo de MO para pesquisar nuevas anomalías citogenéticas (SMD y LMA subsecuente /secundaria al tratamiento de LPA.)

Adultos de edad avanzada
La LPA es poco frecuente en este grupo etario y a pesar de utilizar esquemas con baja toxicidad, los pacientes son más susceptibles de presentar complicaciones con mayor mortalidad en RC. Entre las estrategias terapéuticas orientadas a reducirla, la inducción con ATO con o sin ATRA puede ser una alternativa a la estándar con adaptación posterior del esquema de consolidación.

Recaída LPA
La recaída en una LPA puede ser: molecular – hematológica y/o extramedular, aislada o combinada.

Recaída molecular: requiere 2 muestras PCR positivas, tomadas en intervalo de 2 a 4semanas. Si la muestra inicial fue de sangre, la segunda será de MO acompañada de estudio citogenético.

Recaída hematológica: iguales consideraciones clínicas de emergencia que al diagnóstico inicial.

Tratamiento de la recaída: 1° opción:

Re-inducción: ATO 0,15mg/Kg/día (máximo 60 días) ± ATRA (dosis habitual) hasta RC.
Consolidación: ATO 2 ciclos (5 días x semana x 5 semanas)
Rmol ➔AutoTCPH. No RMol ➔AloTCPH
De no ser posible el trasplante: ATO x 4 cursos adicionales.

2º opción: si no se accediera a ATO +ATRA + quimioterapia intensa:

ATRA + antraciclina x 3 días + ARAC 1g/m2 x 4días.

Si persiste la no disponibilidad de ATO, repetir otro ciclo.
Según diferentes publicaciones, el 90% alcanzan 2ª RC con el tratamiento de rescate, pero en general no es duradera y recomiendan que sea consolidada con AutoTCPH o AloTCPH, según el estado de EMR por RT-PCR.

Complicaciones durante el tratamiento con ATO.
Las descriptas en el SDC, que comparte con ATRA. Además puede prolongar el intervalo QTc y aumentar la susceptibilidad a arritmias ventriculares. Antes de iniciar el tratamiento evaluación cardiológica, ECG y monitoreo semanal. Evitar otras drogas que prolongan el QTc. Medición de electrolitos séricos antes y durante el tratamiento mantener: Ca: < 9.0 mg/dl, K > 4,0 mEq/l y Mg > 1,8mEq/l.

Recaída extramedular
-Recaída aislada en SNC

El mismo tratamiento sistémico que en las otras recaídas + QT TIT 2 veces por semana hasta desaparición de los blastos y luego una vez por semana, 4 semanas seguidas.

Sarcoma mieloide

Radioterapia- Cirugía (según localización) + QT con AraC + antraciclina.

Leucemia promielocítica aguda en pediatría
Generalidades

Representan el 5-10% de las LMA pediátricas en series internacionales. La edad media de diagnóstico es de 7-9 años. Raramente se presenta en pacientes menores de 1 año. En Argentina se reporta una incidencia cercana al 20%.

El tratamiento de los pacientes con LPA está basado en el protocolo GIMENA-AIEOP-AIDA que asocia QT con ATRA. La probabilidad de SG y de SLE a más de 10 años fue de 89% y 75%, respectivamente, demostrándose la efectividad y factibilidad de esta estrategia de tratamiento. No obstante, entre 10-30% de los pacientes presentan recaída de la enfermedad.

Se han estudiado distintas variables que pudieran tener valor pronóstico. El North American Intergroup Study observó que pacientes que tenían recuentos <10.000/mm^3 al diagnóstico y que recibían ATRA y QT, tenían mejores resultados que los que presentaban recuento superiores.

Los Grupos Italiano y Español utilizando esquemas similares concluyeron que las únicas variables independientes fueron el recuento inicial de leucocitos y de plaquetas. La serie pediátrica italiana demostró que el recuento de leucocitos inicial es la única variable con valor pronóstico.

Grupos de riesgo: Los pacientes se estratifican en 2 grupos de riesgo según el recuento inicial de leucocitos.

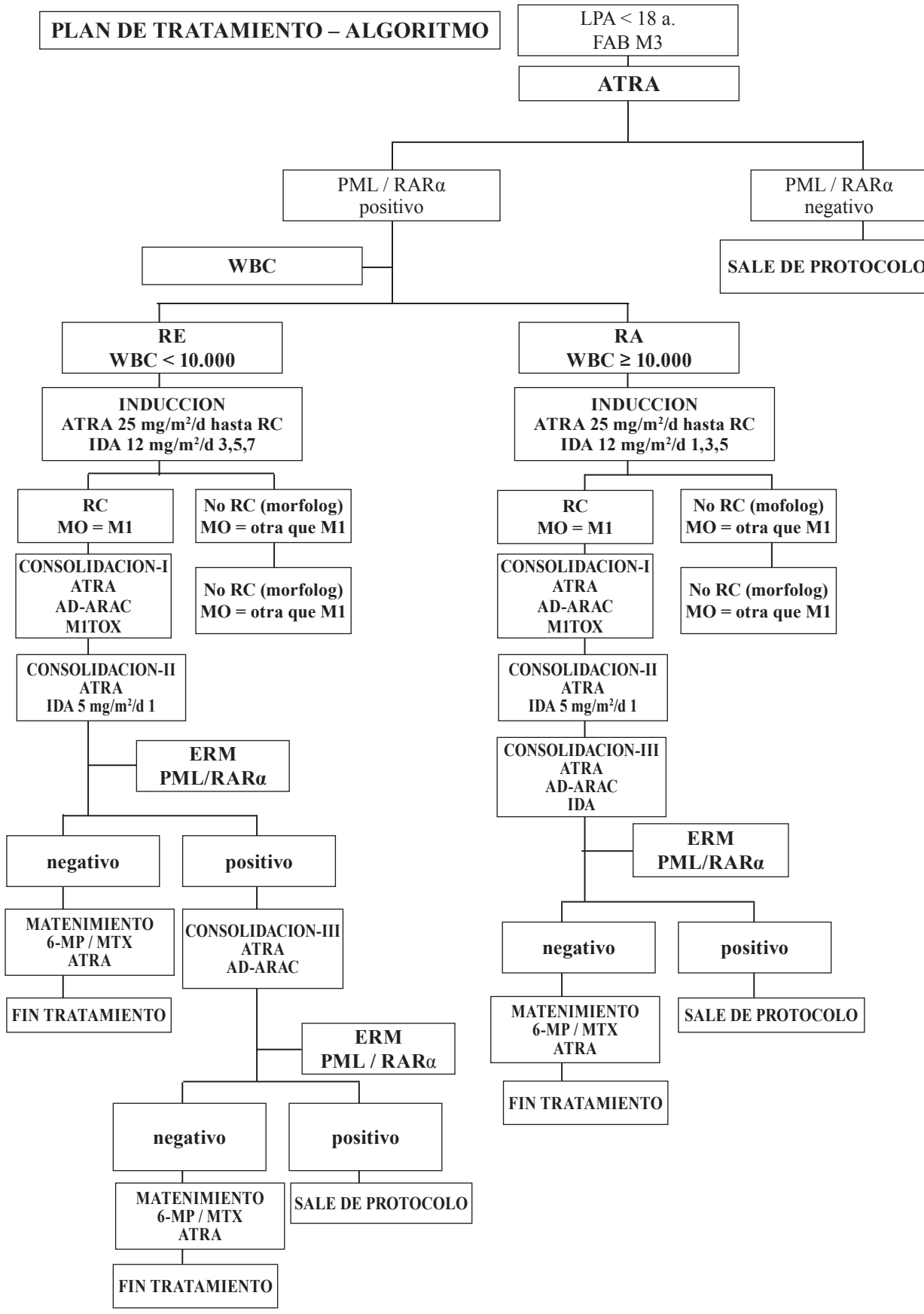
Riesgo estándar: Leucocitos <10.000/mm^3.

Riesgo alto: Leucocitos ≥10.000/mm^3 y pacientes de riesgo estándar que luego del segundo curso de consolidación, tienen EMR positiva.

Tratamiento (Tabla 1)

Tabla 1. Esquema terapéutico básico por riesgo en LPAP.

Tratamiento	Riesgo estándar	Riesgo alto
Inducción	Sin diferencia por R	
Consolidación	2 cursos Si EMR + reciben 3° curso	3 cursos
Mantenimiento	2 años	2 años


PLAN DE TRATAMIENTO – ALGORITMO
LPA < 18 a.
FAB M3
ATRA
PML / RARα positivo
PML / RARα negativo
SALE DE PROTOCOLO
WBC
RE
WBC < 10.000
RA
WBC ≥ 10.000
INDUCCION
ATRA 25 mg/m²/d hasta RC
IDA 12 mg/m²/d 3,5,7
INDUCCION
ATRA 25 mg/m²/d hasta RC
IDA 12 mg/m²/d 1,3,5
RC
MO = M1
No RC (morfolog)
MO = otra que M1
RC
MO = M1
No RC (mofolog)
MO = otra que M1
CONSOLIDACION-I
ATRA
AD-ARAC
M1TOX
No RC (morfolog)
MO = otra que M1
CONSOLIDACION-I
ATRA
AD-ARAC
M1TOX
No RC (morfolog)
MO = otra que M1
CONSOLIDACION-II
ATRA
IDA 5 mg/m²/d 1
CONSOLIDACION-II
ATRA
IDA 5 mg/m²/d 1
ERM
PML/RARα
CONSOLIDACION-III
ATRA
AD-ARAC
IDA
ERM
PML/RARα
negativo
positivo
negativo
positivo
MATENIMIENTO
6-MP / MTX
ATRA
CONSOLIDACION-III
ATRA
AD-ARAC
FIN TRATAMIENTO
SALE DE PROTOCOLO
MATENIMIENTO
6-MP / MTX
ATRA
ERM
PML / RARα
FIN TRATAMIENTO
negativo
positivo
MATENIMIENTO
6-MP / MTX
ATRA
SALE DE PROTOCOLO
FIN TRATAMIENTO

Bibliografía

1. Lo-Coco F, Cicconi L, Breccia M: Current standard treatment of adult acuete promyelocytic leukemia. BJH 2016, 172, 841-854
2. Lo Coco F, Avvisatti M, Vignetti, M. Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for APL. NEJM 369(vol 2)-112-121 2013
3. Iland H, Collins M, Bradstock. Use of arsenic trioxide in remission induction and consolidation therapy for APL ALLG APLM . Lancet Haematology . Vol 2 Sep 2015, 357-366. 2015
4. Burnnet A, Russell N: lancet Oncology; 16: 1295-1305; 2015
5. Karen A. Breen, David Grimwade, Beverley J. Hunt. The pathogenesis and management of the coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia. British Journal of Haematology 2012;156:24–36.
6. Breccia M, Latagliata R, Cannella L, et al: Early hemorrhagic death before starting therapy in acute promyelocytic leukemia: Association with high WBC count,late diagnosis and delayed treatment initiation. Haematologica 95:853-854,2010
7. Ades L, Raffoux E, Chevret S, et al: Is AraC required in the treatment of standard risk APL? Long term results of a randomized trial(APL2000)f rom the French BelgianSwissAPLGroup.Blood116:11,2010(suppl;abstr13
8. Chendamarai E et al. Role of minimal residual disease monitoring in acute prom- yelocytic leukemia treated with arsenic trioxide in frontline therapy. Blood 2012;119(15):3413-3419
9. Dekking, J.J.M. van Dongen et al. PML-RARA immunobead assay. Flow cytometric immunobead assay for fast and easy detection of PML-RARA fusion proteins for the diagnosis of acute promyelocytic leukemia. On behalf of the Euro Flow Consortium (EU-FP6, LSHB-CT-2006-018708) 20 March2011
10. Estey E, Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia: Arsenic Moves Front and Center. Journal of Clinical Oncology, Vol 29, No 20 (July 10), pp 2743-2749, 2011
11. Fenaux P, Chastang C, Chevret S, Sanz M , Degos L y col. A Randomized Comparison of All Transretinoic Acid(ATRA) Followed by Chemotherapy and ATRA Plus Chemotherapy and the Role of Maintenance Therapy in Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia Blood 94: 1192-1200.1999
12. Gore SD, Gojo I, Sekeres MA, et al. Single cycle of arsenic trioxide-based consolidation chemotherapy spares anthracycline exposure in the primary management of acute promyelocytic leukemia. J Clin Oncol. 2010 Feb 20;28(6):1047-53. Epub. Jan 19,2010
13. Keyhani M: Use of arsenic trioxide as a first-line single agent in the treatment of acute promyelocytic leukemia. J Clin Oncol 30:217,2012
14. Lengfelder E, Hofmann W K, Nowak D. Impact of arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia. Leukemia 26, 433-442doi:10.1038/leu.2011.245. March2011
15. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al: Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: Results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. Blood 116:3171-3179,2010
16. Mandelli F, Diverio D, Avvisati G, y col. Molecular remission in PML/RAR alpha positive acute promyelocytic leukemia by combined all trans retinoic acid and idarrubicina (AIDA) therapy. Gruppo Italiano-Malattie Ematologiche Maligne de- ll´Adulto and Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica Cooperative Groups. Blood; 90:1014-1021.1997
17. Mi J-Q, Li J-M, Shen S-J, and Chen Z. How to manage acute promyelocytic leukemia. State Key Laboratory for Medical Genomics and Department of Hematology, Shanghai Institute of Hematology, Rui Jin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China. March2012.
18. Ravandi F, Estey E, et al: Effective treatment of acute promyelocytic leukemiawith all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin. J Clin Oncol 27:504-510, 2009
19. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia:recommendationsfromanexpertpanelonbehalfoftheEuropeanLeukemiaNet. Blood. 113(9):1875-1891.2009
20. Sanz MA, Montesinos P, Rayón C, et al: Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: Further improvements in treatment outcome. Blood 115:5137-5146,2010.

Situaciones especiales

Índice

Situaciones Especiales
Sarcoma mieloide....393
Embarazo y leucemia....394
Leucemia mieloblástica....394
Leucemia promielocítica....394
Leucemia linfoblástica aguda....395
Leucemias de linaje ambiguo....396
Leucemias agudas hiperleucocitarias....397
Síndrome de lisis tumoral....398
Toxicidad por asparaginasa....399
Síndrome de Down y otras situaciones infrecuentes....400
Bibliografía....400

1. Sarcoma mieloide

El SM, también denominado sarcoma granulocítico, tumor mieloide extramedular o cloroma, se define como una masa tumoral constituida por blastos mieloides, con o sin maduración, y de localización extramedular.

Generalidades

Está incluido dentro de la clasificación OMS de las neoplasias mieloides como una entidad individual.
Puede presentarse en ausencia de enfermedad hematológica previa (de novo o aislado), coincidente con el diagnóstico de leucemias agudas o durante el curso de la misma o como recaída de enfermedad. Menos común, durante el curso de SMD, LMC o neoplasia mieloproliferativa crónica.
Se reporta en el 1-3% de las LMA, 4-5% de las LMC y en el 0.4% de los SMD, con leve predominio en el hombre y con una edad media de presentación en la población adulta de 55 años, y en pediatría en el 4%.

Clínica y diagnóstico

Las localizaciones más frecuentemente son: piel (28%), ganglios linfáticos (18.3%), intestino (6.5%), hueso (3.2%) y peritoneo; más raro pero también descripto, SNC (3.2%), genitourinario, orofaringe.
La clínica depende del tamaño y la localización del tumor. En adultos, ha sido asociado a hiperleucocitosis, t(8;21), componente monoblástico, expresión de CD56 y leucemia promielocítica.
Se caracteriza por un patrón de crecimiento difuso, alterando parcial o totalmente la arquitectura tisular y su diagnóstico requiere de la evaluación de técnicas de inmunohistoquímica por biopsia escisional o incisional de la lesión, ya que la tasa de diagnóstico incorrecto puede llegar hasta el 75% según las series publicadas.
Principalmente se lo confunde con linfomas de células grandes. El panel mínimo de inmunohistoquímica debe incluir tinción de **mieloperoxidasa, CD68 y CD34** (marcación típica), además de CD45 (estirpe hematopoyética), CD20 y CD3 (linfomas B y T).
Se recomienda la evaluación de alteraciones genéticas y fenotípicas, que permiten su adecuada clasificación y un diagnóstico diferencial adecuado.
El diagnóstico diferencial debe establecerse con otros procesos oncohematológicos: linfoma Hodgkin y no Hodgkin, en pacientes pediátricos con tumores neuroectodérmicos, tumor de Ewing, neuroblastoma, rabdomiosarcoma y meduloblastoma entre otros, y con patologías no oncológicas (tuberculoma intracerebral).
Los pacientes con sospecha de localizaciones múltiples se estadifican con TAC, o RNM si hay lesiones en SNC y/o médula espinal. El PET/TC muestra una alta sensibilidad para confirmar compromiso múltiple diseminado y como complemento para planificar sitios de radiación.

Tratamiento

En su presentación de novo, es una entidad de muy baja incidencia y los datos referidos en la bibliografía son limitados, carentes de estudios prospectivos-randomizados; debe ser considerado LMA y tratado como tal, ya que el 80-100% evolucionará a LMA en los siguientes meses.
La intervención quirúrgica como único tratamiento no está recomendada y la radioterapia (RT) es útil particularmente en localizaciones intracraneales, siempre asociada a quimioterapia sistémica.
El tratamiento sistémico consiste en inducción y consolidación con esquemas habituales para LMA, con o sin RT.
El AloTCHP está recomendado en todos los casos en 1ra RC, excepto en pacientes con SM de novo, los cuales podrían hacerlo ante la recaída; de todos modos, si el paciente dispone de donante emparentado y el riesgo de mortalidad relacionada al tratamiento es menor al riesgo de recaída, es sugerencia de esta guía proceder con el mismo.

2. Leucemia aguda y embarazo

La incidencia de leucemia es de 1:75.000-100.000 embarazos. El 90% de los casos son LA (2/3 LMA y 1/3 LLA). En general, son diagnosticadas con mayor frecuencia en el 2º y 3º trimestre.

No existe evidencia de que el embarazo, per se, afecte la evolución de la enfermedad.

La LA pone en riesgo la vida de la madre así como la evolución del embarazo y del feto. El retraso y/o modificación del tratamiento pueden afectar seriamente el pronóstico de la madre. El embarazo no constituye un motivo para demorar el inicio del tratamiento, excepto que el diagnóstico de LA sea realizado en un embarazo a término.

La paciente debe ser tratada por un equipo interdisciplinario. Es importante brindar una información adecuada acerca de la enfermedad, del beneficio y del riesgo terapéutico, teniendo en cuenta que este último variará según la etapa del embarazo.

La mayoría de los agentes quimioterápicos son teratogénicos y tienen un bajo peso molecular, por lo que virtualmente todos pueden atravesar la placenta y alcanzar al feto.

Los cambios fisiológicos que se presentan durante el embarazo pueden alterar las concentraciones de las drogas; sin embargo, no está recomendado modificar las dosis terapéuticas.

Se debe tener presente que en las dos primeras semanas de gestación la consecuencia de la exposición a agentes quimioterápicos suele ser el aborto espontáneo (AE) o no evidenciar ninguna malformación. Desde el día 14 a la 13ª semana es la etapa de la organogénesis y el inicio del tratamiento está relacionado a un incremento del riesgo de AE, muerte fetal (MF) y malformaciones congénitas (MC). Estas razones avalan el planteo de interrupción terapéutica del embarazo en el 1er. trimestre.

Durante el 2° y el 3° trimestre cobra relevancia el riesgo de retardo del crecimiento intrauterino (RCIU), MF, bajo peso al nacer (BPN), ruptura prematura de membranas (RPM), parto prematuro (PP), cardiotoxicidad y citopenias neonatales. En esta etapa se considera más segura la administración de quimioterapia (QT). El parto debería ser planeado a partir de la semana 32 de gestación, evitando esquemas mielotóxicos en las 2-3 semanas previas. La modalidad de parto responderá a indicación obstétrica. La lactancia está contraindicada.

Cada caso debe ser analizado en forma particular, consideradando trimestre de gestación y en consenso con la paciente. Se recomienda la participación del comité de bioética de cada institución.

Leucemia mieloblástica

Tratamiento de inducción

- Citarabina (AraC): no recomienda su uso en el 1er. trimestre. La administración en el 2° y 3° trimestre ha sido relacionada con MF, RCIU, citopenias y muerte neonatal secundaria a infecciones severas.
- Antraciclinas: no se aconseja el uso de idarrubicina (IDA) por el riesgo de evoluciones fetales adversas. Se sugiere el uso de daunorrubicina (DNR)

Con respecto al riesgo potencial de cardiotoxicidad en el feto, en estudios a largo plazo no se ha detectado daño miocárdico.

Tratamiento de consolidación

Puede utilizarse el tratamiento estándar. No existen reportes consistentes con seguridad en la utilización de altas dosis de AraC.

Tratamiento de enfermedad recaída

La recomendación es la terminación terapéutica del embarazo, ya que esta condición requiere de altas dosis de QT, TCPH o drogas experimentales y ninguna de estas terapias están aconsejadas en el curso de un embarazo.

Leucemia promielocítica

Tratamiento de inducción

La exposición al ácido all-trans retinoico (ATRA) durante el 1er. trimestre está asociada a una altísima inci-

dencia de teratogenicidad, que incluye severas malformaciones neurológicas y cardiovasculares. Se plantea la interrupción terapéutica del embarazo; si esta opción no es aceptada se debe iniciar el tratamiento sólo con QT. La antraciclina recomendada es la DNR.
Su uso durante el 2° y el 3° trimestre estaría avalado, aunque se recomienda un estricto monitoreo fetal con particular énfasis en la función cardiológica. Existen dos posibilidades:

1) Monoterapia con ATRA.

2) ATRA y QT.

Tratamiento de consolidación
Basado en esquemas similares al de inducción; no se recomienda cambio de antraciclinas y evitar esquema quimioterápico que exponga a citopenias fetales previo al nacimiento.

Tratamiento de enfermedad recaída
El trióxido de arsénico (ATO) es altamente embriotóxico y no está recomendado en ninguna etapa del embarazo. Ante esta situación cobra fuerza el planteo de interrupción terapéutica del embarazo.

Leucemia linfoblástica aguda
El tratamiento de inducción con las drogas habituales, durante el 1° trimestre, aumenta el riesgo de MC y AE. Se puede diferenciar el 2° trimestre en dos períodos:

1) hasta la semana 20: se plantea interrupción terapéutica del embarazo.

2) pos semana 20: esquemas modificados sin metotrexate (puente al 3° trimestre).

En el 3° trimestre, la paciente debe ser tratada con esquema y dosis habituales.
La exposición a *corticoides* se relaciona con MC, RCIU, RPM, BPN en el 1º trimestre, morbilidad fetal y en la madre HTA - DBT gestacional.
La *vincristina* es considerada una droga "segura". Su exposición, en esquemas combinados, se ha asociado a MC en el 1° trimestre y con posterioridad a RCIU, PP y preeclampsia.
El uso de *L-asparaginasa* está relacionado a un aumento del riesgo de TE y DBT gestacional.
La *ciclofosfamida* ha sido asociada, en el 1° trimestre, con MC. Se consideraría seguro su uso durante el 2° y 3° trimestre.
El tratamiento con *doxorrubicina* es considerado relativamente seguro a lo largo de todo el embarazo.
El *metotrexate* puede causar malformaciones similares al síndrome de aminopterina si se administra a dosis superiores a 10 mg/sem. durante el 1° y, aparentemente, también en el 2° trimestre. No está claramente definido el riesgo con la utilización intratecal y las dosis intermedias o altas no se aconsejan antes del 3° trimestre.
El uso de *6-mercaptopurina* no ha sido relacionado con un aumento del riesgo de MC utilizada durante el 1° trimestre; casos aislados de MF y RCIU en el contexto de esquemas combinados.
Con respecto a las nuevas terapias blanco, utilizadas en determinados subgrupos terapéuticos, el uso de *imatinib* en el 1er. trimestre está asociado con un considerable riesgo de AE y MC; no se observa el mismo impacto cuando se administra en embarazos más avanzados. No se dispone de información sobre la seguridad con los ITK de 2ª generación y su uso no está recomendado en ninguna etapa del embarazo.
Con la utilización de *rituximab* se ha observado una mayor incidencia de AE durante el 1° trimestre y PP. No hay datos concluyentes acerca de su seguridad.

3. Leucemias de linaje ambiguo (MPAL)

Según la OMS 2016, se definen como un grupo heterogéneo de LA que no muestran evidencia clara de diferenciación hacia un solo linaje. Comprende la LA indiferenciada y las LA con fenotipo mixto (expresión de marcadores específicos de linaje mieloide y marcadores linfoides B o T). De acuerdo a las alteraciones genéticas asociadas, esta última entidad puede subdividirse en distintos subgrupos (**Tabla 1**).

La CFM es el método diagnóstico de elección para determinar los marcadores específicos de cada linaje (**Tabla 2**).

Representan aproximadamente el 4% de las LA aunque la frecuencia, las características clínicas y el pronóstico de los pacientes varían según la clasificación utilizada en los distintos reportes.

De acuerdo a una publicación de Matutes E. y colaboradores, acorde a la clasificación de la OMS, estas leucemias pueden observarse en cualquier etapa de la vida, con ligero predominio en adultos y en sexo masculino. No existiría correlato entre edad, morfología, inmunofenotipo ni estudio citogenético-molecular.

No existen estudios prospectivos que orienten hacia un tratamiento óptimo. Los pacientes adultos suelen presentar resistencia terapéutica, asociada a la presencia de alteraciones genéticas adversas, con un pronóstico pobre.

Según estudios retrospectivos, se reportan tasas de RC entre 60 y 85% pero con SG entre 15 y 18 meses.

La decisión terapéutica se basa, en muchos casos, en el linaje que predomina de acuerdo al diagnóstico morfológico, citoquímico, del inmunofenotipo y estudio genético. Si bien los datos disponibles son limitados, se han reportado mayores tasas de RC con esquemas de tratamiento tipo LLA que con terapia para LMA (85% vs 41%). Se recomienda esa modalidad terapéutica intensiva, contemplando al AloTCPH en RC1.

Algunos estudios preliminares sugieren que los pacientes Ph (+) se beneficiarían con el agregado de ITK al esquema de QT.

Tabla 1: Leucemias agudas de linaje ambiguo (OMS 2016)

Subtipo
Leucemia aguda indiferenciada
Leucemia aguda con fenotipo mixto con t(9;22)(q34;q11.2);*BCR/ABL1*
Leucemia aguda con fenotipo mixto con t(v;11q23); con rearreglo MLL
Leucemia aguda con fenotipo mixto B/ Mieloide, NOS
Leucemia aguda con fenotipo mixto T/ Mieloide, NOS

Tabla 2: Criterios diagnósticos en Leucemias agudas de linaje ambiguo

Línea mieloide	MPO (CFM, IHQ, citoquímica) **o** Evidencia de diferenciación monocítica (por lo menos 2 de los siguientes: blastos no esterasa específicos, CD11c, CD14,CD64, lisozima)
Línea B	CD19 (fuerte) con al menos 1 de los siguientes:CD79a, CD22c,CD10 **o** CD19 (débil) con al menos 2 de los siguientes:CD79a, CD22, CD10
Línea T	CD3c (fuerte) o CD3s

Cuando se identifican 2 poblaciones de blastos con marcadores específicos de líneas distintas (mieloide, linfoide B o T), es criterio suficiente para MPAL. Cuando la población blástica presenta coexpresión de marcadores de línea mieloide, B o T, se deben evaluar todos los marcadores disponibles asociados a cada una de ellas.

4. Leucemias agudas hiperleucocitarias

Las que presentan recuentos de leucocitos >100.000/mm^3 (LMA) o >300.000/mm^3 (LLA), aunque niveles menores de leucocitos pueden provocar complicaciones relacionadas con la hiperleucocitosis. Se presenta en el 5% a 20% de los pacientes con LMA. Son diagnósticos diferenciales la LLC y la LMC en crisis acelerada o blástica. Por tanto, al diagnóstico, además de la citología y la CFM debe realizarse PCR o FISH para BCR-ABL1.

Análisis retrospectivos han demostrado la asociación de hiperleucocitosis con LMA FAB M4, M5, reordenamientos 11q23, mutación del FLT3-ITD y la variante microgranular de la LPA.

La hiperleucocitosis se produce por la rápida proliferación de blastos y por la disrupción en la adhesión de las células hematopoyéticas en la MO.

Se pueden producir 3 complicaciones: coagulación intravascular diseminada (CID), síndrome de lisis tumoral (SLT) y leucostasis. Esta última se debe a menor deformabilidad blástica (especialmente el tipo mieloide) y aumento de la viscosidad sanguínea por incremento de esta población, infiltración perivascular por blastos con formación de trombos leucocitarios que favorece el daño vascular por isquemia y hemorragia, activación de las células endoteliales por citoquinas secretadas por los blastos (IL1 y FNT) e interacción a través de moléculas de adhesión (selectinas, VCAM). Por lo anterior se produce hemorragia tisular y pérdida de la función de órganos con incremento del riesgo de infiltración leucémica en el órgano afectado. Hay un aumento de la mortalidad temprana que promedia desde el 8% en las primeras 24 hs a 20% en la primera semana, por tanto, es una emergencia que debe ser tratada inmediatamente. Se asocia a su vez con menor SG.

La leucostasis se caracteriza por disnea, hipoxemia, hemorragia alveolar difusa, distress respiratorio, confusión, somnolencia, cefalea, déficit neurológicos focales y coma. Pueden presentar además, alteración en la visión, hemorragia retiniana, acúfenos, IAM, isquemia arterial aguda, trombosis de la vena renal y priapismo.

Tratamiento:

- **Citorreducción**: no hay evidencia que justifique el uso de hidroxiurea previo a la QT de inducción para bajar la masa tumoral y prevenir la lisis tumoral. Por tanto, aquellos pacientes candidatos a tratamiento intensivo deben recibir a la brevedad la inducción estándar y en caso de RC consolidan de acuerdo al riesgo citgenético/molecular. En la LPA se debe recibir ATRA a la brevedad. En LLA se puede indicar corticoides.
- **Leucoféresis**: su eficacia en reducir el recuento de leucocitos ha sido demostrada en varios ensayos clínicos, sin embargo, hay dos razones por lo que su uso está en debate: primero, porque la masa tumoral está principalmente en la MO y son liberadas rápidamente a la sangre periférica luego del procedimiento y segundo, porque no se ha demostrado mejoría en cuanto a SG y RR; esto, sumado a resultados heterogéneos en cuanto a la prevención de las complicaciones y mortalidad tempranas.
  En caso de decidir su uso, debe realizarse diariamente hasta que los síntomas de leucostasis desaparezcan o el recuento de leucocitos sea menor a 100.000/mm^3.
  El tratamiento citorreductor se inicia junto con la leucoféresis.
  No se recomienda el uso profiláctico de la leucoféresis. En la LPA tampoco se recomienda ya que puede empeorar la coagulopatía.
  Se están evaluando actualmente terapias que tienen como blanco las citoquinas y las moléculas de adhesión que evitarían la interacción blasto-endotelio
- **Transfusiones**: La transfusión de sedimento globular debe evitarse para no incrementar la viscosidad sanguínea, y de ser necesario, debe realizarse al culminar la leucoféresis y con infusión lenta. Transfundir plaquetas para mantener un valor mayor a 20.000 o 30.000/mm^3.
- **Prevenir la lisis tumoral y corregir CID**

5. Síndrome de lisis tumoral

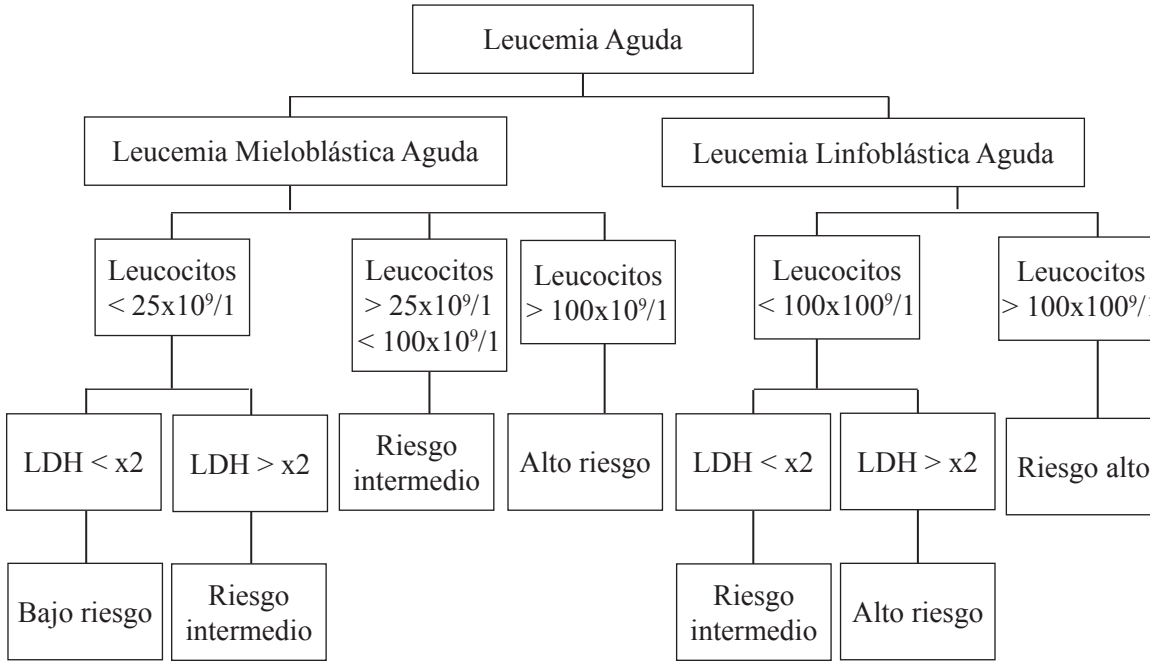
El SLT puede ser espontáneo, o luego de iniciada la QT. El riesgo de desarrollo de SLT y su severidad, están influenciados por la carga tumoral (leucocitosis - LDH - uricemia), nefropatía preexistente, quimioterápicos ciclo-específicos, edad avanzada.

Diagnóstico: de acuerdo a la definición de Cairo-Bishop

-SLT bioquímico: Se define por aumento de uricemia, fosfatemia y kalemia junto a hipocalcemia, considerando la alteración de al menos dos valores o elevación en 25% respecto del basal.

-SLT clínico: Presencia de SLT bioquímico asociado a falla renal, arritmia, convulsiones, muerte súbita.

Esquema de evaluación de riesgo de SLT en leucemias agudas



Riesgo de desarrollar SLT: bajo riesgo < 1%; riesgo intermedio 1-5%; riesgo alto >5%.

Prevención

- Hiperhidratación: mantener diuresis >100 ml/m2/hora en adultos. No agregar potasio al PHP.
- Alopurinol: dosis 200-400 mg/m2/día (dosis máxima 800 mg/día). Administrarlo durante 7 días desde el inicio de la QT. No tiene utilidad cuando el SLT está establecido.
- Rasburicasa: efecto uricosúrico inmediato (a las 4 hs de su administración), permitiendo iniciar la QT rápidamente con menor riesgo. Indicado para los pacientes de riesgo alto. Dosis única de 3 mg endovenosa.

Tratamiento

Requiere de manejo multidisciplinario con nefrólogos y especialistas en cuidados intensivos.

- Hiperhidratación con balance hidroelectrolítico estricto.
- Hiperuricemia: rasburicasa 0,2 mg/kg/día hasta resolución del cuadro, habitualmente 5-7 días. Alopurinol no efectivo.
- Hiperfosfatemia: hidróxido de aluminio 50-150 mg/día; mal tolerado, poco efectivo. Específico: hemodiálisis.
- Hipocalcemia: sólo a pacientes sintomáticos. Gluconato de calcio
- Hiperkalemia: gluconato de calcio si cardiotoxicidad aguda, solución polarizante o salbutamol inhalado o endovenoso en los demás casos.
- Hemodiálisis: cuando falla todo lo anterior.

6. Toxicidad por asparaginasa

La asparaginasa actúa en forma selectiva sobre los blastos leucémicos por depleción de asparagina circulante. Es una droga de importancia en el tratamiento de la LLA.

Existen 3 formulaciones

Asparaginasa E. coli	Asparaginasa Erwinia	Asparaginasa pegilada
Dosis: 6.000 UI/m^2 3 x semana	Dosis: reemplaza cada dosis de Peg-asp por 6 dosis de 10-25.000 UI/m^2 3 x semana*	Dosis: 2-2.500 UI/m^2 cada 14 días (Pediatría) Dosis: 2.000 UI/m^2 cada 30 días (Adultos)

**La Asparaginasa Erwinia está indicada ante la reacción alérgica a alguna de las asparaginasas derivadas de E. coli. Su ventaja radica en la posibilidad de continuar el tratamiento luego de un episodio de hipersensibilidad y en poseer corta vida media y ante un evento adverso, la droga se elimina rápidamente en contraste con la peg asparaginasa que persiste por semanas. Cabe aclarar que este fármaco también puede generar hipersensibilidad y hasta shock anafiláctico.*

Toxicidad	Tratamiento
Hipersensibilidad	Esteroides profilácticos, antihistamínicos, epinefrina. Rotar a Asparaginasa Erwinia.
Pancreatitis	Realizar diagnóstico temprano e iniciar tratamiento precoz (tratamiento específico de la pancreatitis). Si amilasa > 3x suspender asparaginasa hasta que se estabilice o descienda. La pancreatitis sintomática, es indicación absoluta de suspender definitivamente el tratamiento.
Hipertrigliceridemia	Iniciar gemfibrozil (fibratos)
Hiperglucemia	Tratar con insulina según requerimiento
Trombosis	Minimizar crioprecipitados, iniciar HBPM, considerar dosaje y tratamiento con antitrombina III en trombosis cerebrales. Si hay correlato clínico, interrumpir tratamiento con L-ASA hasta la resolución de la toxicidad aguda y la instauración de terapia de anticoagulación. Ante trombosis mayor discontinuar tratamiento.
Coagulopatía	Hemorragia: suspender hasta resolución e instaurar tratamiento de soporte. Fibrinógeno < 50-100 mg/dl: administrar crioprecipitados. Fibrinógeno < 50 mg/dl: suspender hasta que ascienda > 100 mg/dl.
Hepatotoxicidad	Evento adverso más frecuente de peg asparaginasa, 31% de los adultos pueden desarrollar hiperbilirrubinemia, de 3 - 4 semanas. Elevación de transaminasas hepáticas, más frecuente con la asparaginasa nativa. Toxicidad G3/4 (Bilirrubina x 5 / transaminasas x 5) suspender o postergar próximo ciclo hasta descenso hasta < G2.
Toxicidad en SNC Hiperamoniemia	Tanto la L-ASA nativa como la pegilada pueden causar alteración del estado mental, somnolencia, convulsiones y coma. También puede causar hiperamoniemia con encefalopatía o leucoencefalopatía posterior reversible, por el catabolismo de laasparagina; se puede intentar el uso de lactulosa para reducir la producción intestinal de amoníaco.

Recomendaciones para el monitoreo del tratamiento con asparaginasa:

- controlar periódicamente los valores de glucemia, trigliceridemia, pruebas de hemostasia con fibrinógeno, hepatograma, amilasa.

7. Síndrome de Down y otras situaciones pediátricas infrecuentes.

Síndrome de Down

El 1% de los niños desarrollarán una leucemia (con una incidencia 20-30 veces mayor que en la población no Down). En menores de 2 años, 50% son LMA y 50% LLA, en >2años la incidencia es igual que en los no Down.

Actualmente el tratamiento de estos pacientes no difiere del esquema estándar de acuerdo al riesgo, con la salvedad que estos niños no realizan las ramas de investigación (no se randomizan) y que la dosis de metotrexate es a $2g/m^2$ en la consolidación de los RE y RI así como en los bloque de quimioterapia en caso de tener características de alto riesgo. Si presentaran toxicidad grado 3/ 4, se disminuirá la dosis a 1g ó $500mg/m^2$.

El ajuste de dosis del metotrexate se basa en la mayor poliglutamación del mismo por aumento de la expresión del gen de reducción de transportadores de folatos presentes en el Cr 21.

Los niños con síndrome de Down presentan también mayor incidencia de hiperglucemia debido a la terapia combinada de corticoides y L-asparaginasa. Requieren un estricto control clínico, presentan mayor susceptibilidad y pobre tolerancia a las infecciones (alteración de la función del neutrófilo y de los linfocitos T).

Síndrome mieloproliferativo transitorio, congénito o neonatal

Ocurre intraútero o en los 2 primeros meses de vida en el 10% de los niños Down. Clásicamente se presentan asintomáticos con hemograma anormal con anemia, trombocitopenia y recuentos leucocitarios elevados; el porcentaje de blastos en SP es, en general, mayor que en MO. Pueden presentar hepatoesplenomegalia. No es frecuente la presencia de anomalías citogenéticas adquiridas y en la mayoría de los casos se resuelve en semanas o meses. La anomalía citogenética observada es sólo un Cr21 extra.

Ocasionalmente se presenta como un cuadro grave con signos de falla hepática y hemopoyesis extramedular. En general el tratamiento es de soporte salvo en casos de hiperleucocitosis mayores > $150.000/mm^3$ en los que es necesario realizar exanguino-tranfusiones o administrar bajas dosis de AraC. Por lo menos 20% de estos niños desarrollarán una leucemia megacarioblástica en los primeros 3 años de vida.

LMA, M7, M6 o síndrome mielodisplásico

Los niños Down tienen una predisposición aumentada a leucemias y síndromes mielodisplásicos, la incidencia es mayor en los primeros 4 años de vida. Presentan 600 veces más posibilidades de desarrollar una M7 que la población no Down.

La probabilidad de SLE es ≥ 80%, los blastos son más sensibles a la quimioterapia convencional y no se benefician con esquemas intensivos o trasplante. Debido a la mayor toxicidad y a la baja incidencia de recaída, estos niños reciben una terapia reducida. Frecuentemente no presentan las anomalías citogenéticas clásicas de las LMA, incluyendo la t(1;22) asociada a M7.

Monosomía 7 en población no Down

Este síndrome se caracteriza por una disfunción medular asociada a la pérdida completa de un Cr 7 en pacientes menores de 4 años. Predomina en sexo masculino y se manifiesta entre los 6 meses y 2 años de vida. El cuadro se caracteriza por hepatoesplenomegalia, infecciones frecuentes, palidez y sangrados. El hemograma evidencia anemia, macrocitosis, trombocitopenia, leucocitosis con monocitos aumentados en número, la Hb fetal puede estar normal o aumentada y presentan alteraciones funcionales de los neutrófilos. El cuadro puede presentarse como mielodisplasia o como LMA.

El 35% de los cuadros de mielodisplasia y el 5% de las LMA primarias presentan monosomía 7 o deleción del 7q por lo que es controversial definir a la monosomía 7 como una entidad específica.

Bibliografía

1. Döhner H, Estey EH, Amadori S et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2010, 21 January, Vol.115, No3, pp.453-474.
2. Bakst R, Tallman M, Douer D et al. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. Blood 2011;118(14):3785-3793.

3. Yilmaz A, Saydam G, Sahin F et al. Granulocytic sarcoma: a systematic review. Am J Blood Res 2013;3:265-270.

4. Chevallier P, Molety M, Lioure B et al. Allogeneic hematopoietic stem cell trans- plantation for myeloid sarcoma: a retrospective study from the SFGM-TC. J Clin Oncol 2008: 26(30): 4940-4943.

5. Lishner M, Avivi I, Apperley JF et al. Hematologic Malignancies in Pregnancy: Management Guidelines From an International Consensus Meeting. J Clin Oncol. 2016 Feb 10;34(5):501-8

6. Milojkovic D, Apperley JF. How I treat leukemia during pregnancy. Blood 2014 Feb 13;123 (7):974-84

7. Rizack T, Mega A, Legare R, et al. Management of hematological malignancies during pregnancy. Am J Hematol. 2009 Dec;84(12):830-41.

8. Brenner B, Avivi I, Lishner M. Haematological cancers in pregnancy. Lancet 2012; 379:580-87.

9. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, et al. Cancer During Pregnancy: An Analysis of 215 Patients Emphasizing the Obstetrical and Neonatal Outcomes. J Clin Oncol 28;683-689. 2010.

10. Azim HA, Pavlidis N, Peccatori FA. Treatment of the pregnant mother with cancer: A systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and inmunotherapy during pregnancy. Part II: hematological tumors. Cancer Treat Rev. 2010 Apr;36(2):110-21.

11. Tartas N, Foncuberta MC, Sánchez Avalos JC. Tratamiento de las Neoplasias Hematológicas en el Embarazo. Medicina (Buenos Aires) 2007;67:729-736.

12. Matutes, E. et al. Mixed-phenotype acute leukemia: clinical and laboratory features and outcome in 100 patients defined according to the WHO classification. Blood 2011;117(4):3163-3171.

13. Wolach O, Stone RM. How I treat mixed-phenotype acute leukemia. Blood 2015 Apr 16; 125(16):2477-85.

14. Christoph Rollig and Gerhard Ehninger; How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. Blood, 2015; 125:3246-3252.

15. Jones G, Will A, Jackson G et al. Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. British Journal of Haematology 2015;169: 661–671.

16. Yaddanapudi Ravindranath. Down Syndrome and Acute Myeloid Leukemia: The Paradox of Increased Risk for Leukemia and Heightened Sensitivity to Chemotherapy. J. Clin. Oncol. Sep 2003; 21: 3385 - 3387.

17. Ana C. Xavier and Jeffrey W. Taub. Acute leukemia in children with Down syndrome. Haematologica, Jul 2010; 95: 1043 - 1045.

18. VJ Picos et al.Transient myeloproliferative disorder progression and acquired chromosomal abnormalities in children with Down syndrome. Pediatr Blood Cancer, Nov 2012; 59(5): 962-3.

19. A Roy et al. Acute megakaryoblastic leukaemia (AMKL) and transient myeloproliferative disorder (TMD) in Down syndrome: a multi-step model of myeloid leukaemogenesis. Br J Haematol, Oct 2009; 147(1): 3-12.

20. David G. Nathan. Monosomy 7 and the myeloid malignancies. Blood, Sep 2003; 102: